

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

## 3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

*Stomatologická klinika*



**Marie Filipiová**

### **Problematika leukoplakií v ordinaci dentální hygienistky**

### **[Leukoplakia in the dental hygienist's surgery]**

*Bakalářská práce*

Praha, květen 2013

Autor práce: Marie Filipiová

Studijní program: Dentální hygienistka

Bakalářský studijní obor: Specializace ve zdravotnictví

Vedoucí práce: MUDr. Wanda Urbanová

Pracoviště vedoucího práce: **Stomatologická klinika 3. LF UK  
FNKV**

Předpokládaný termín obhajoby: 17. - 18. 6. 2013

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci vypracovala samostatně a použila výhradně uvedené citované prameny, literaturu a další odborné zdroje. Současně dávám svolení k tomu, aby má bakalářská práce byla používána ke studijním účelům.

Prohlašuji, že odevzdaná tištěná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do Studijního informačního systému – SIS 3. LF UK jsou totožné.

V Praze dne 6. května 2013

**Marie Filipiová**

## **Poděkování**

Na tomto místě bych ráda poděkovala vedoucí mé bakalářské práce za ochotu a trpělivost při vytváření praktické části a zároveň ostatním vyučujícím za podporu.

# Obsah

OBSAH .....	5
1. CÍL PRÁCE .....	6
2. ÚVOD .....	7
3. TEORETICKÁ ČÁST .....	8
3.1 HISTOLOGICKÁ STAVBA ZDRAVÝCH TKÁNÍ DUTINY ÚSTNÍ .....	8
3.2 LEUKOPLAKIE .....	10
3.2.1 Rozdělení leukoplakií .....	14
3.3 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA LEUKOPLAKIÍ .....	15
3.4 RIZIKOVÉ FAKTORY .....	17
3.4.1 Leukoplakie u pacientů s ortodontickým aparátem .....	22
3.5 PREVENCE LEUKOPLAKIÍ .....	23
3.5.1 Možnosti screeningu leukoplakií jako prekanceróz .....	24
3.6 TERAPIE LEUKOPLAKIÍ .....	27
4. PRAKTICKÁ ČÁST .....	29
4.1 MATERIÁL A METODIKA .....	29
4.2 VÝSLEDKY .....	31
5. DISKUSE .....	45
6. ZÁVĚR .....	49
7. SOUHRN .....	50
8. SUMMARY .....	52
9. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....	54
10. SEZNAM PŘÍLOH .....	57
11. PŘÍLOHY .....	58

## **1. Cíl práce**

Cílem práce je zrekapitulovat problematiku leukoplakií, příčiny jejich vzniku, diagnostiku a terapii, dále poukázat na skutečnost, že v kompletním vyšetření a ošetření dutiny ústní má svou nezastupitelnou roli spolupráce dentální hygienistky se zubním lékařem.

V praktické části je práce věnována aktivnímu vyhledávání leukoplakií u pacientů s fixním ortodontickým aparátem a zjišťování závislosti zvýšeného vzniku leukoplakií na rizikových faktorech u pacientů s ortodontickým aparátem.

## 2. Úvod

Leukoplakie jako téma mé bakalářské práce jsem si vybrala z důvodu dlouhodobého zájmu o tuto problematiku. V dnešní době se vyskytuje fatální onemocnění typu spinocelulárního karcinomu v dutině ústní s čím dál větší frekvencí a proto je potřeba věnovat více pozornosti již prevenci. Přestože jsou leukoplakie spíše benigního rázu, možnost zvrhnout se v maligní onemocnění existuje a je nutné omezit rizika vzniku malignit na minimum. A současně zachytit patologické změny na sliznicích dutiny ústní v časných stádiích.

Leukoplakie je definována jako bílá skvrna či plocha, kterou nelze klinicky ani histopatologicky klasifikovat jako jinou chorobu. Doplněním této definice z roku 1984 je konstatování, že leukoplakie je výše charakterizovanou afekcí, která navíc není vyvolána žádnou známou příčinou fyzikální či chemické povahy s výjimkou abúzu tabáku. Poslední úprava definice byla provedena v r. 1994 a doplňuje předchozí definici o konstatování, že se jedná o převážně bílé plochy, někdy se transformující v dlaždicobuněčný karcinom [1].

V diferenciální diagnostice snadno vyloučíme ta ložiska, kde se dá bílá nebo nažloutlá plocha celkem snadno setřít. Nejsou to leukoplakie, nýbrž pseudomembrány, které kryjí slizniční defekty nebo to mohou být plísňové povlaky. Nacházíme je u habituálních aft, pemfigu a ostatních vezikulózních afekcí, u povrchních defektů a ulcerací po poranění moniliázy [2].

Bílou plochu označenou jako leukoplakii je nutné diferenciálně odlišit například od lichen ruber planus (postihující i kůži), lupus erythematosus (projevující se i na kůži a má velmi špatnou prognózu), orální kandidózy (která je variabilní zánětlivé onemocnění), spalniček (které jsou infekční exantemické onemocnění), Fordyceovy choroby (projevující se heterotopií mazových žlázek) a dalších..

Zde hraje významnou roli i dentální hygienistka, ať už upozorněním na patologickou změnu při vzniku novotvarů, jako například leukoplakií, nebo vyšetřením při užití přístroje VELscope a odesláním pacienta na specializované pracoviště.

### 3. Teoretická část

#### 3.1 Histologická stavba zdravých tkání dutiny ústní

Dutina ústní má nepravidelný tvar. Z anatomického hlediska je rozdělena na dvě části. Na štěrbinovitou předsíň, která je menší a na vlastní velkou dutinu ústní.

Stěna dutiny ústní má tři vrstvy. Jsou to sliznice, tunica mucosa a tunica submucosa. Sliznice dutiny ústní jsou kryty vrstevnatým dlaždicovým epitelem. V podslizničním vazivu jsou uloženy slinné žlázy a podklad tvoří buď kost, nebo příčně pruhovaná svalovina. Toto uspořádání ale nenalézáme konstantně v celé dutině ústní, na některých místech chybí tunica submucosa a také epitel vykazuje regionální rozdíly.

Mikroskopická stavba sliznice je rozdílná v různých částech ústní dutiny. Rozdílnost je způsobena různými funkcemi jednotlivých oblastí. Sliznici dutiny ústní rozlišujeme podle morfologických a funkčních hledisek do tří kategorií. *Základní krycí* sliznice kryje vnitřní plochu rtů a tváří, měkké patro, spodinu ústní dutiny, spodní plochu jazyka a spodní část alveolárních výběžků kromě gingivy. Je pro ni charakteristický nerohovějící vrstevnatý epitel, který nasedá na podslizniční vazivo. Druhou kategorií je *mechanicky odolný* typ, žvýkací neboli mastikační sliznice, vyskytuje se na gingivě a tvrdém patře. Epitel vrstevnatý dlaždicový je rohovějící, nevyskytuje se zde submukóza a sliznice se přímo připojuje na periost. Poslední kategorií je *specializovaná* sliznice, která pokrývá hřbet jazyka.

Epitel nasedá na bazální membránu a při histologickém vyšetření zde nalézáme několik vrstev buněk. Bazální vrstvu tvoří prizmatické buňky, které jsou mezi sebou spojeny desmozomy a k bazální membráně jsou připojeny hemidesmozomy. V cytoplazmě jsou kromě běžných organel i tonofibrily a ojediněle i zrna melaninu. Další vrstvou je stratum spinosum, které je tvořeno polyedrickými buňkami obsahující značné množství tonofilament. V cytoplazmě nalézáme zrna glykogenu, jejichž množství je rozdílné v různých oblastech sliznice. Epitel se obnovuje díky schopnosti mitotického dělení buněk bazální vrstvy a hlubších částí stratum spinosum. Mezi buňkami jsou širší intercelulární prostory, do kterých buňky vysílají úzké prstovité cytoplazmatické výběžky, které se navzájem propojují prostřednictvím desmozomů. V intercelulárních



prostorech proudí tkáňový mok zprostředkovávající výživu epitelu a umožňující transport některých látek. Povrchové vrstvy epitelu jsou rozdílné u epitelu, který nepodléhá keratinizaci a u keratinizovaného epitelu. U nerohovatějícího epitelu, který se vyskytuje na povrchu většiny sliznic dutiny ústní, je povrchová vrstva tvořena buňkami plochými, které obsahují jádro, menší množství cytoplazmatických organel a větší množství tonofilament [3]. Nerohovějící epitel se vyskytuje na sliznici měkkého patra na orální straně, na sliznici rtů a tváří a na spodní ploše jazyka. Epitel rohovějící kryje sliznici tvrdého patra a gingivy s výjimkou sliznice ohraničující sulcus gingivalis. Epitel hřbetu jazyka je pouze částečně rohovějící [4]. U rohovatějícího epitelu je nad stratum spinosum další vrstva - stratum granulosum, která je tvořena dvěma až třemi řadami oploštělých buněk, které obsahují v cytoplasmě zrna keratohyalinu [3]. Do této chvíle je vrstvení epitelu ústní sliznice totožné s vrstvením epidermis kůže. Další vrstva je stratum lucidum, které v epitelu ústní sliznice chybí, nebo je jen slabě vyvinuta jako tenká, silně světlolomná eozinofilní vrstvička. V oblastech rohovění epitelu je na povrchu stratum corneum, což je vrstva zrohovělých buněk, je acidofilní, buněčná jádra nejsou patrná a hranice buněk jsou setřené. Epitelové buňky, které vznikají v zárodečné vrstvě, postupují směrem k povrchu, oplošťují se a stávají se součástí stratum granulosum. V oblastech nerohovějící sliznice mají povrchové buňky této vrstvy pyknotická jádra a postupně se uvolňují z povrchu epitelu. Postupem času se buňky stávají součástí rohové vrstvy a odloučené jsou postupně smývány z povrchu epitelu slinou, kterou secernují žlázy sliznice. Při snížené činnosti slinných žláz ulpívají tyto buňky a vytvářejí bělavé povlaky zejména na hřbetu jazyka a kolem zubních krčků [5].

Lamina propria mucosae je tvořena řídkým kolagenním vazivem, které je protkáno sítí elastických vláken. Její hranice není hladká, tvoří vazivové papily, které vybíhají proti epitelu a jsou různě vysoké podle stupně mechanického namáhání sliznice. V Lamina propria mucosae se vyskytují v různém množství buňky s pseudopodiálními výběžky, které obsahují zrna melaninu. Nazýváme je chromatofory [5].

Podslizniční vazivo je v místech, kde sliznice nepřirůstá přímo ke kostnímu podkladu. Je to vrstva řídkého kolagenního vaziva protkaného tukovými lalůčky a nazýváme ji též submukózou. Od propriálního vaziva není ostře

ohraničena. Prostupují ji hojně cévy a nervy. Nacházejí se zde i drobné slinné žlázy [5].

Strop dutiny ústní je tvořen tvrdým a měkkým patrem, která jsou kryta stejným typem vrstevnatého plochého epitelu. V oblasti tvrdého patra leží sliznice přímo na kostní tkáni. Měkké patro obsahuje kosterní svalovinu a v submukóze má vytvořeny četné hlenové žlázy [6].

### **3.2 Leukoplakie**

Pojem orální leukoplakie užíváme v klinické praxi k označení slizničních změn bělavé barvy v dutině ústní. Definice Světové zdravotnické organizace z r. 1978 charakterizuje orální leukoplakii jako "bílou skvrnu či plochu, kterou nelze klinicky ani histopatologicky klasifikovat jako jinou chorobu." Doplněk této definice z r. 1984 konstatuje, že leukoplakie je výše charakterizovanou afekcí, která navíc není vyvolána žádnou známou příčinou fyzikální či chemické povahy s výjimkou abúzu tabáku. Poslední úprava definice z r. 1994 doplňuje předchozí o konstatování, že se jedná o převážně bílé plochy, někdy se transformující v dlaždicobuněčný karcinom [1].

Světová zdravotnická organizace doporučuje používat název leukoplakie pouze pro ty bílé plochy, které nemůžeme diagnostikovat jinak. Bližší určení je pak v rukou patologa. Nemůžeme označovat leukoplakii pouze takové bílé plochy, u kterých mikroskopický obraz odpovídá prekancerózám, protože takové bílé plochy, kterých je většina a u kterých je mikroskopický obraz zcela klidný, by pak nebylo možno zařadit do bílých ploch a označit je jako leukoplakie.

S nejvyšší četností nacházíme v dutině ústní leukoplakie, které nemůžeme zařadit do žádné jiné nosologické jednotky, a to jsou leukoplakie v nejužším slova smyslu. Někdy je etiologie zřejmá, jindy je zcela nejasná a hrají přitom roli faktory vnitřní i vnější.

Histologickým podkladem leukoplakií, bílých ploch, z hlediska morfologie je různě silná vrstva keratózy nebo parakeratózy na povrchu sliznice.

Při histologickém vyšetření leukoplakických ložisek nacházíme na povrchu především změny v rohovění, převážně keratózy, hyperkeratózy a hyperparakeratózy. Někdy bývá šířka epitelu normální, častěji nacházíme

akantózu, atrofii epitelu jen výjimečně. Nutné je posoudit buněčné a strukturní změny v epitelu, hlavně pak atypie nebo plymorfie v buňkách a jádrech, v pravidelnosti uspořádání epitelových vrstev, hyperplázie bazální vrstvy epitelu, přítomnost kapénkové proliferace epitelových čepů, dyskeratóz a případné ztráty vzájemné buněčné soudržnosti. Zhodnocením těchto změn může patolog určit stupeň dysplázie a zařadit jej podle histopatologické změny do tří základních typů.

Dlaždicový epitel je bez strukturálních změn, je akantotický nebo atrofický, se silnou rohovějící vrstvou na povrchu. Toto pozorujeme u prosté keratózy nebo prosté hyperkeratózy.

Pro druhý typ je typický normálně široký nebo akantoticky rozšířený epitel s hyperkeratózou a různým stupněm dysplastických změn. Hyperplázie buněk bazální vrstvy se označuje jako mírný stupeň dysplázie. Středním stupněm dysplázie označujeme změny, kdy dochází ke ztrátě polarity bazálních buněk a mírné polymorfii buněk, dále k mírnému zvýšení mitóz. Dyskeratózy nacházíme jen výjimečně. U vysokého stupně dysplázie epitelu je velká buněčná polymorfie, vysoká četnost mitóz a dyskeratóz. Pozorujeme poruchu v uspořádání epitelových vrstev.

U třetího typu jeví epitel stejné změny jako je to v případě vysokého stupně dysplázie, navíc je zde naprostá ztráta uspořádání epitelových vrstev, které se nám již nedaří rozlišit. Tento nález lze již označit jako *ca in situ* neboli intraepiteliální karcinom [2].

Jedním z místních etiologických faktorů jejich vzniku je především mechanické dráždění, které vede k chronickým produktivním stomatitidám. Jsou to hlavně špatně sedící protézy, ostré okraje zubů s kazem, ortodontické aparáty nebo přikusování sliznice při vadné, traumatické artikulaci. Sliznice také může být periodicky drážděna horkými nebo pálivě kořeněnými pokrmy, koncentrovanými alkoholickými nápoji a zplodinami při kouření. Dříve se velký význam při vzniku leukoplakií přisuzoval galvanickému dráždění, dnes se již opomíjí. Stejně tak je to dnes s významem syfilitické glositidy ve třetím stadiu onemocnění, pokud je však v anamnéze glositidy syfilis, uznáváme ho jako predisponující faktor. Při kandidóze v ústní dutině jsou současně se nacházející leukoplakie časté, není ale jasné, zda-li vznikla leukoplakie na podkladě kandidózy nebo obráceně.

Hodnocení vnitřních faktorů, jako hormonálních nebo karence vitaminů, je obtížné.

Nejčastěji se objevují leukoplakická ložiska až v pátém decéniu a to u mužů častěji než u žen. Místo s nejvyšší četností výskytu je tvářová sliznice, obvykle jako trojúhelníkovité plošky za ústními koutky, další nejčastěji postižené místo je spodina dutiny ústní a spodina jazyka, dále sliznice alveolárního hřebene, fornix, tvrdé a měkké patro a konečně gingiva [2].

Odhadovaná prevalence ústní leukoplakie po celém světě je přibližně 2% s roční maligní transformací do ústního spinocelulárního karcinomu (OSCC) cca 1%. V roce 1978, orální leukoplakie byla definována Světovou zdravotnickou organizací (WHO) jako: „bílá skvrna nebo plak, který není klinicky nebo patologicky jako ostatní onemocnění". Na mezinárodní konferenci v roce 1984, byla provedena úprava definice WHO z roku 1978: „ústní leukoplakie není spojena s žádným fyzikálním nebo chemickým původcem kromě použití tabáku". Poté, v roce 1986, definice ústní leukoplakie byla změněna na: „převážně bílé léze ústní sliznice, které nemohou být charakterizovány jako každé jiné definovatelné onemocnění ". V roce 1997, byla věta upravena: „jakákoliv jiná definovatelná nemoc“ bylo nahrazeno: „jiná definovatelná léze".

V roce 2002, bylo doporučeno, aby se dělал rozdíl mezi prozatímní klinickou diagnózou ústní leukoplakie a definitivní diagnózou a bylo vytvořeno rozdělení do 3 stupňů podle klinického vyšetření a histologického vyšetření. U prozatímní diagnózy léze se provádí počáteční klinické vyšetření, kdy nelze jednoznačně diagnostikovat leukoplakii nebo jinou definovatelnou lézi. V případě předběžné klinické diagnózy se nálezu přiděluje stupeň 1. Definitivní klinická diagnóza leukoplakie se udává po neúspěšné eliminaci podezřelých etiologických faktorů, nebo při absenci takových faktorů, zde se přiřazuje stupeň 2. Stupeň 3 byl přiřazen při histopatologickém vyšetření z incizní biopsie a nepotvrdil přítomnost definovatelné léze. V případě excize biopsie nebo chirurgické excize, provedené po incizní biopsii, připadá v úvahu přidělit stupeň 4 na základě histopatologických vyšetření chirurgického vzorku.

V roce 2005, byla definice leukoplakie změněna WHO na: „bílá deska pochybného rizika, která vylučuje (jiné) známé nemoci nebo poruchy, které nepředstavují zvýšené riziko rakoviny". Seznam definovatelných bílých chorob a

poruchy, které se mohou vyskytnout v ústech, je uveden v příloze 1. V případě, že skvrna má převážně červený vzhled, se používá termínu erythroplakie. Z pohledu definice navržené v roce 2005 Světovou zdravotnickou organizací leukoplakie rozdělujeme s přihlédnutím k dříve uvedeným klasifikacím a staging systému (stupňovému systému) v tabulce 1, včetně použití stupňů v tabulce 2. Základní pravidla OL–klasifikačního systému jsou uvedena v tabulce 3. Přiřazení C-faktoru diagnózy orální leukoplakie znázorňuje tabulka 4. Jde o stupeň přiřazení C-faktoru podle vykonaných úkonů při diagnostice [7].

Tabulka 1: Klasifikace a “stupňový” systém pro orální leukoplakie(OL-systém)

L – velikost leukoplakií	
L1	Velikost solitární nebo mnohočetné leukoplakie dohromady <2 cm
L2	Velikost solitární nebo mnohočetné leukoplakie dohromady 2-4 cm
L3	Velikost solitární nebo mnohočetné leukoplakie dohromady >4 cm
Lx	Velikost není specifikována

Převzato z BROUNS, E. et al. 2012

Tabulka 2: Klasifikace a “stupňový” systém pro orální leukoplakie(OL-systém)

P – patologie	
P0	Není přítomna epiteliální dysplázie(zahrnuje přítomnost mírné epiteliální dysplázie)
P1	Mírná až středně závažná epiteliální dysplázie
P2	Těžká dysplázie (včetně možného karcinoma in situ)
Px	Absence nebo přítomnost epiteliální dysplázie které nejsou uvedeny v této zprávě patologie
OL-fázový systém	
Stupeň 1	L1P0
Stupeň 2	L2P0
Stupeň 3	L3P0 nebo L1L2P1
Stupeň 4	L3P1 nebo L P2

Převzato z BROUNS, E. et al. 2012

Tabulka 3: Základní pravidla OL-klasifikačního systému

1. Je-li pochybnost o správné L kategorii, do které by měl být případ přidělen, měla by být vybrána vyšší než nižší tedy méně pokročilá kategorie.
2. V případě více biopsií jedné leukoplakie nebo biopsie z více leukoplakií se počítá nejvyšší patologický stupeň. Měly by být použity výsledky jednotlivých biopsií.
3. Zřetelný karcinom in situ byl vyloučen z této klasifikace.
4. Pro účely hlášení ústní patologie, podřízený web podle MKN-DA by měl být obeznámen (Světová zdravotnická organizace, Mezinárodní klasifikace nemocí. Desátá revize. Žádost stomatologie a zubního lékařství, ICD-DA, Ženeva, 1992).

Převzato z BROUNS, E. et al. 2012

Tabulka 4: C - faktor diagnózy orální leukoplakie

C1	Důkazy z jedné návštěvy, předběžná klinická diagnóza určená aspekci a palpací, včetně popisu klinického obrazu léze
C2	Důkazy získané negativním výsledkem eliminace podezřelých faktorů etiologických, např. mechanické podráždění, při sledování po dobu 6 týdnů (Definitivní klinická diagnóza)
C3	Jako C2, ale doplněna léčebnou incizní biopsií, ve které nebyly pozorovány žádné histopatologické změny (histopatologicky podporovaná diagnóza)
C4	Důkaz po operaci a patologickém vyšetření resekovaného vzorku

Převzato z BROUNS, E. et al. 2012

### 3.2.1 Rozdělení leukoplakií

Dalším dělicím kritériem je nález během aspekce a palpce. Tímto vyšetřením dělíme leukoplakie od nehmavných, lehce prosvítajících, šedobělavých plošek u *leukoplakia plana* nebo *simplex* až k ztlustělým, rozbrázděným a verukózním plochám s tuhou spodinou jako je *leukoplakia verrucosa*. Někdy se v těchto ložiskách nacházejí i červené skvrny, eroze, což bývá především u verukózní formy, u prosté tyto změny nenacházíme. Tyto formy označujeme jako leukoplakia erosiva nebo také jako skvrnitá leukoplakie [2].

### **3.3 Diferenciální diagnostika leukoplakií**

Bělavé zbarvení sliznice prokazuje několik různých onemocnění, které je nutno od sebe odlišit.

Při diferenciální diagnostice kuřácké leukoplakie je třeba odlišit kuřáckou leukokeratózu, která se nachází na palatinální sliznici. Kuřácká leukokeratóza je označení pro chronické změny palatinální sliznice vyskytující se téměř výhradně u mužů, dlouhodobých kuřáků dýmek, méně často doutníků a cigaret. Ačkoli svojí patogenezí a klinickým obrazem se tato afekce velmi blíží kuřácké leukoplakii, nevykazuje však žádné klinické a histopatologické známky nádorových změn a má zcela benigní vlastnosti. Nezpůsobuje žádné subjektivní obtíže. Kuřácká leukokeratóza se jeví jako bělavé zbarvení či „zakalení“ sliznice v určité části nebo v celém rozsahu tvrdého a měkkého patra, kde jsou patrné prominence s tečkovými červenavými body, představujícími ústí vývodů jednotlivých palatinálních slinných žlázek [8].

Lichen ruber planus, jako chronické onemocnění neznámé etiologie, který postihuje jak kůži, tak i sliznice a jeho projevem je výrazná hyperkeratóza, podmiňující ložiskové bělavé zbarvení. Pravděpodobně vzniká na základě imunologického mechanismu. V dutině ústní nacházíme eflorescence na sliznici tváří nejčastěji, na jazyku a na sliznici rtů. Makroskopicky se projevuje jemnými, sametovými, paprscitými, bělavě či šedobělavě zbarvenými papulami, které vytvářejí nápadnou síťovou kresbu.

Lupus erythematosus se vyznačuje typickými slizničními a kožními projevy a má často špatnou prognózu. Existuje ve dvou formách. Jako diskoidní probíhá pomalu s projevy lokalizovanými v oblasti orofaciální, ve křtici, na ušních boltcích. Jako akutní systémová forma zasahuje vnitřní orgány. Incidence onemocnění není vysoká, postiženy jsou především ženy středního věku. Asi v polovině případů se setkáváme s manifestací v dutině ústní, kdy bývají postiženy hlavně okraje rtů, tvářová sliznice, jazyk a patro. Diagnosticky je rozhodující přítomnost motýlovitého erytému v obličeji, který je výrazně svědivý a pálí.

Orální kandidóza je klinicky variabilní zánětlivé onemocnění sliznice úst, vyvolávané kvasinkami *Candida albicans*. Ty jsou za normálních okolností součástí přirozené mikroflóry dutiny ústní. Při lokálním nebo celkovém narušení

obranyschopnosti může pomnožení této bakterie u vnímavých jedinců vyvolat hned několik forem chronického či akutního zánětu. Predisponujícími faktory k rozvoji tohoto onemocnění jsou gravidita, mikrotraumata sliznic a kůže, chemické poškození sliznic, diabetes mellitus, malnutiční a malabsorpční syndromy, těžké poruchy krve tvorby, leukémie, širokospektrá antibiotika, imunosupresiva a cytostatika. Klinickým obrazem, se kterým se setkáváme nejčastěji, je soor neboli moučnivka. Tato forma nejčastěji postihuje jazyk, sliznici tváří, měkké patro a dásně, ale může se šířit až na sliznici hltanu, jícnu a žaludku. *Akutní pseudomembranózní kandidóza* se projevuje červeným krvavým enantémem na který nasedají sametovité, smetanově bílé pablány, po jejichž sloupnutí sliznice krvácí a mohou na ní vznikat i eroze. Tyto pablány se nevyskytují na gingivě. Sliznice bývá citlivá až bolestivá. *Akutní erytematózní kandidóza* vzniká v důsledku dysmikrobie v ústní dutině nebo celém trávicím traktu při léčbě širokospektrými antibiotiky. Sliznice dutiny ústní je difúzně zarudlá a bez pablán, často bývají postiženy koutky. Subjektivní obtíže pacienta jsou palčivost a suchost v ústech. Vyznačuje se rychlým průběhem, spontánně mizí v několika dnech. *Chronická pseudomembranózní, orofaryngeální kandidóza* je velmi závažná, protože při ní hrozí nebezpečná diseminace a generalizace kvasinkové infekce. Typicky se vyskytuje u osob s narušeným imunitním systémem a onkologických pacientů, jako nežádoucí reakce při protinádorové léčbě. Kandidóza přechází přes patrové oblouky do orofaryngu, pacient si stěžuje na obtížné polykání. Nedochozí ke spontánnímu vyhojení, proto je třeba nasadit antimykotickou léčbu. *Chronická hyperplastická kandidóza* se vyskytuje velmi zřídka, ale svou podobou a chováním, se nejvíce podobá leukoplakii, přes kterou se ve vyjimečných případech může zvrhnout v karcinom. Může probíhat až několik let a je výrazně rezistentní vůči terapii. *Chronická erytematózní, atrofická kandidóza* často nazývaná jako protetická stomatitida, je lokalizována nejčastěji na sliznici tvrdého patra a hřbetu jazyka. Vidíme masivní zarudnutí, někdy může být sliznice papilomatózně zbytnělá. Odezní brzy po vyjmutí protézy.

Spalničky jsou infekčním exantemickým onemocněním, které způsobuje virus ze skupiny paramyxoviridae. Tyto viry jsou přenosné kapénkově. Díky povinnému očkování se u nás s tímto onemocněním můžeme setkat jen v ojedinělých případech. Charakteristické jsou na tvářové sliznici diagnostické



Koplikovy skvrny, které se objevují 2-3 dny před výsevem charakteristického skvrnitého exantému na kůži. Koplikovy skvrny jsou okrouhlé, modrobílé s tmavočerveným lemem, dosahují velikosti špendlíkové hlavičky a jejich typická lokalizace je na bukální sliznici v oblasti molárů.

Heterotopii mazových žlázek ve sliznici rtů a dutiny ústní se projevuje Fordyceova choroba. Pozorujeme prosvítající jednotlivé či skupinky okrouhlých bělavých až žlutavých uzlíků o průměru nanejvýš 3mm. Tyto skvrny jsou často symetrické [9].

### **3.4 Rizikové faktory**

Jestli se leukoplakie s benigním histologickým nálezem zvrhnou časem v maligní, je velmi obtížné hodnotit. Dysplastické změny jsou v mnoha případech reverzibilní, a pokud se odstraní vyvolávající faktor, kterým může být kouření, alkohol nebo chronické dráždění ortodontickým aparátem nebo nevyhovující protetickou prací, leukoplakie mizí [2].

Doporučujeme použít přísná diagnostická kritéria pro bílé léze, u nichž je příčinným faktorem identifikován cigaretový kouř. V období 1997-2012 nemocnice vyšetřovaly obyvatelstvo čítající 275 po sobě jdoucích pacientů s prozatímní diagnózou orální leukoplakie. Pouhým 176 pacientům z těchto 275 pacientů byla stanovena diagnóza leukoplakie na základě přísných kritérií. Na 176 pacientů byla následně použita klasifikace a systém založený na velikosti a histopatologických rysech. Pro použití v epidemiologických studiích se zdá přijatelné přijmout diagnózu leukoplakie na základě jediného perorálního vyšetření, stupeň 1 a 2 (viz tabulka 2). U studií týkajících se řízení a maligní transformace požadujeme histopatologické vyšetření s incizní nebo excizi biopsie, to představuje jistotu, a tedy stupeň 3 a 4 (viz tabulka 2). Toto doporučení vyplývá z následující definice orální leukoplakie: "převážně bílé zranění nebo plaketa pochybného chování, kterou lze odlišit, klinicky i histopatologicky, od jiných definovatelných bílých nemocí nebo poruch [7].

Nicméně, pro některé proměnné, jako je pohlaví, věk, anatomické místo léze, velikost léze, byly nalezeny mezi pacienty, kteří kouří s přítomností nebo absencí dysplazie, některé významné asociace [10]. Hodnota p (pravděpodobnost)

vyjadřuje pravděpodobnost, s jakou se můžeme s dysplastickou lézí setkat v klinické praxi. Čím menší je hodnota  $p$ , tím klinicky významnější nález je. Hodnota  $p$  kolem 0,5 spíše vyjadřuje náhodu, že se s tímto nálezem můžeme v klinické praxi setkat. Kuřáci mají výrazně vyšší četnost dysplastických lézí a to s vyšší frekvencí u mužů než u žen ( $p = 0,021$ ). Mezi nekuřáky, ženy prokazují významně vyšší frekvenci dysplastických lézí než je to u mužů ( $p < 0,01$ ). Vzhledem k tomu, u non-dysplastické léze nebyl prokázán žádný významný vztah mezi kuřáckým zvykem a pohlavím ( $p = 0,559$ ). U konzumace alkoholu neexistovaly také žádné statisticky významné rozdíly mezi dysplastickými a non-dysplastickými lézemi u žen a u mužů. Pro pohlaví a kouření existují studie, že muži kuřáci mají čtyřikrát větší pravděpodobnost rozvoje dysplastických lézí než je to u mužů nekuřáků. Střední věk ve skupině kuřáků byl 55 let pro non-dysplastické léze a 56,5 roku pro dysplastické léze. Ve skupině nekuřáků byl střední věk 63 let pro obě dysplastické a nondysplastické léze. Střední věk kuřáků je výrazně nižší než u nekuřáků (dysplastické léze,  $p = 0,025$ ; non-dysplastických lézí,  $p = 0,004$ ). Vzhledem ke skupině kuřáků s dysplastickými lézemi, ženy prokázaly signifikantně nižší medián doby ve srovnání s muži ( $p = 0,032$ ). V kontrastu, ženy ve skupině nekuřáků prezentovaly výrazně vyšší průměrný věk ve srovnání s muži jak u dysplastické ( $p = 0,001$ ) tak i non-dysplastické léze ( $p = 0,010$ ). Mezi kuřáky, nejčastější anatomické místo bylo spodina úst a dásní pro dysplastické a non-dysplastické léze, respektive mezi nekuřáky, bylo nejčastější místo jazyk pro dysplastické léze a dásně pro non-dysplastické léze. U kuřáků, byla pozorována významná asociace mezi anatomickou stránkou a dysplastickou / non-dysplastickou lézí ( $p < 0,001$ ). Pro nekuřáky, nebylo pozorováno žádné významné sdružení mezi frekvencí a anatomickou stránkou léze ( $p = 0,104$ ). Nicméně, pacienti nekuřáci měli větší šanci na rozvoj orální leukoplakie na jazyku (statisticky poměr = 0,364 a  $p = 0,03$ ). S kouřením souvisí i léze na spodině úst a případy dysplazie ústní sliznice, ale tyto asociace nejsou statisticky významné. Non-dysplastické léze u kuřáků byly častější na gingivě a bukální sliznici, než na jiných místech, ale toto bylo také bez většího statistického významu. Medián trvání lézí u kuřáků byl 5 měsíců pro dysplastické léze a 10 měsíců pro non-dysplastické léze. U nekuřáků, střední délka trvání byla 10 měsíců pro dysplastické léze a 6 měsíců pro non-dysplastické léze. Doba trvání léze nemá

žádný významný vztah s kuřáckými návyky nebo histologickým typem, s největší pravděpodobností v důsledku velkého množství variability v těchto údajích. Ve velikosti ložisek u dysplastických a non-dysplastických lézí v konfrontaci s kuřáky a nekuřáky není prokazatelně významný rozdíl. Kouření významně koreluje s vysokou frekvencí leukoplakie v dutině ústní, zjišťujeme klinické informace o pacientovi jako je pohlaví, anatomické místo léze, doba trvání léze, velikost léze může být pouze orientační a potenciálu léze pro podstoupení maligní transformace. Nejdůležitějším zjištěním jsou vztahy mezi frekvencí dysplastických a non-dysplastických lézí podle kouření a etnického původu. (Chi-square test; statisticky významný když  $p < 0,05$ ). Další zjištěním je, že se ústní leukoplakie projevuje odlišně u kuřáků a nekuřáků. Vysoká frekvence leukoplakií na spodině úst, na gingivě a sliznici dutiny ústní je u kuřáků statisticky významná. Tyto výsledky potvrzují zprávy popsané v literatuře, které naznačují, že orální leukoplakie u kuřáků je spojena u mužského pohlaví s lokalizací na patře úst a ústní sliznici, zvláště když tam je také zvyk konzumace alkoholu. Nicméně, nebyla pozorována korelace mezi konzumací alkoholu a dyspláziemi. U nekuřáků orální leukoplakie bez dysplázie se s největší pravděpodobností vyvine u žen na jazyku. Tyto asociace mohou být důležité pro predikci rizika dysplastických orálních leukoplakií, které mohou podstoupit maligní transformaci, pouze na základě klinických kritérií. Přestože hlavní rizikové faktory pro orální leukoplakii jsou muž a kouření, studie dokazují, že je i střední frekvence žen nekuřáček s dysplastickými a non-dysplastickými lézemi. Zvýšená frekvence orálních leukoplakií byla popsána u žen, které nekouří nebo nekonzumují alkohol, prokazuje existenci jiných rizikových faktorů pro premaligní léze, které vykazují vysoký potenciál pro malignitu. Neexistuje tedy žádná významná asociace mezi ženami, kouřením a dysplastickými / non-dysplastickými lézemi. V tomto případě kouřící ženy s dysplastickými lézemi byly v nižším středním věku než muži kuřáci, ale nekuřácké ženy měly vyšší střední věk, než nekuřáci muži. Tyto nálezy mohou naznačovat, že i když není vysoké procento případů kouření, ženy mohou předvídat maligní potenciál lézí. Proto mladší ženy, kuřáčky, mající dysplastickou lézi jsou považovány za rizikové pro maligní transformaci orální leukoplakie. Medián věku u kuřáků byl nižší než u nekuřáků jak pro dysplastické tak pro non-dysplastické léze. Zajímavostí je, že asijská populace představuje jinou věkovou

distribuci pro orální leukoplakii. V čínském průzkumu, který neměl zaznamenat tabákové návyky pacientů, bylo považováno za orální leukoplakii onemocnění starších lidí, které je přítomno především u pacientů v rozmezí 60 – 69 let starých. Je obtížné stanovit za riziko věk pro rozvoj orální leukoplakie, především kvůli několika nezávislým faktorům, které jsou spojeny s věkem a orální leukoplakií, jako je žvýkání tabáku. U skupiny pacientů v pokročilém věku je anatomické místo léze také spojeno s orální leukoplakií, výskytem a potenciálem pro maligní transformaci. Nejběžnějším místem s vysokou frekvencí dysplastických lézí byla spodina úst a na bukální sliznici pro skupiny kuřáků a na jazyku pro nekuřácké skupiny. Léze na jazyku u nekuřáckých pacientů byla zmiňována jako jedna z nejčastějších situací, která předchází maligní transformaci orální leukoplakie. Někteří autoři studují asociace mezi délkou trvání orální leukoplakie a lézí velikosti 3 ( $z > 200\text{mm}^2$ ), toto je považováno za důležitý rizikový faktor pro maligní transformaci. Avšak nenacházíme statisticky významnou asociaci mezi dobou trvání, kouřením a dysplastickými / nondysplastickými lézemi. Pokud jde o velikost léze, non-dysplastické léze u nekuřáků byly významně větší než velikost dysplastických lézí u kuřáků. Některé studie neprokázaly souvislost mezi velikostí léze a klinickými aspekty a rizikem maligní transformace. Výsledky těchto studií ukázaly, že pohlaví, věk, velikost léze a anatomická lokalizace korelují s kuřáckým zvykem a dysplastickými lézemi. Muži ve věku mezi 51 a 60 lety byli, nejčastější prediktory dysplazie u kuřáků, léze na spodině úst a v bukální sliznici. U nekuřáků dysplastické léze byly více časté u žen. Přestože mnohé studie ukázaly, že lokalizace lézí na jazyku nekuřáků může signalizovat přítomnost nondysplastické léze, je známo, že bílé léze nacházející se na jazyku a spodině úst jsou, více než léze v bukální sliznici, ochotné podstoupit maligní transformaci. Jak se v posledních letech ukazuje, je anatomické místo orální leukoplakie, stejně jako pohlaví a přítomnost dysplastického epitelu, třeba zvážit při léčbě zranění vzhledem k možnosti vzniku maligní transformace z orální leukoplakie[10]. Zvýšení rizika vzniku leukoplakie v závislosti na pití destilátů a zároveň kouření tabákových výrobků ukazuje tabulka 5.

Tabulka 5: Zvýšení rizika u spotřebitelů tabákových výrobků a alkoholických nápojů

Status	x-krát zvýšení rizika
Nekuřák abstinent	1
Kuřák abstinent	2,9
Nekuřák alkoholik	2,5
Kuřák alkoholik	15

Převzato z LIMA, J. S. et al. 2012

Dalším rizikovým faktorem vzniku leukoplakií je snížení imunity. Imunokompromitované pacienty, zejména HIV pozitivní osoby, postihuje téměř výlučně vlasatá leukoplakie jazyka, která je benigní EBV infekcí buněk epitelu sliznice úst. Klinicky se projevuje jako plochá, bělavá, ostře ohraničená ložiska hyperkeratózy epitelu s typickými nitkovitými výběžky, které jsou lokalizované obvykle na laterální a dorzolaterální části jazyka, kde postupně splývají a nelze je z povrchu jazyka setřít. Léze mohou spontánně vymizet, ale recidivy jsou časté. Diagnózu lze potvrdit histologickým vyšetřením, onemocnění nevyžaduje léčbu. K dalším kožním onemocněním, na jejichž patogenезi se pravděpodobně podílí latentní infekce EBV, patří *hydroa vacciniforme*, vzácné kožní onemocnění, které postihuje děti mladšího školního věku. Za vyvolávající faktor je považováno UVA záření. Na osluněných partiích se tvoří drobné vezikuly, které se mění na krusty a následně na jizvy [12].

Při odběru vzorků před léčbou se výrazně neliší statistiky v anti-P24 protilátek mezi chlupatou orální leukoplakií, Kaposiho sarkomem a nonHodgkinovým lymfomem. Pouze skupina s chlupatou orální leukoplakií ukázala statisticky ( $p < 0,01$ ) nižší úroveň chřipkových protilátek, než je u zdravého dárce krevní kontroly. Protilátky proti HCV (virus hepatitidy C) mají nižší ( $p = 0,01$ ) skupiny HIV pozitivních pacientů a pacientů s non-Hodgkinovým lymfomem než je to u pacientů s chlupatou orální leukoplakií. Kromě toho, pacienti s Kaposiho sarkomem vykazovali statisticky vyšší anti-VN1 protilátky ( $p < 0,01$ ) ve srovnání s pacienty s chlupatou orální leukoplakií nebo u pacientů s non-Hodgkinovým lymfomem. Některé studie ukázaly, že patogenезe orálních leukoplakií zahrnuje EBV infekce epitelových buněk v ústní dutině. Ačkoli se

očekávalo, že anti-EBV hladiny protilátek budou vyšší u pacientů s orální leukoplakií, ve srovnání s pacienty s Kaposiho sarkomem, to tak není. Protilátky proti EBV P23 a P18 antigenů ve skupině pacientů s orální leukoplakií nejsou statisticky odlišné, od úrovně zjištěné u pacientů s Kaposiho sarkomem nebo u pacientů s non-Hodgkin lymfomem. Je možné, že změněná hladina anti-EBV protilátek u pacientů s orální leukoplakií může existovat ve slinách. Přes tyto negativní nálezy, jsou pacienti s orální leukoplakií skupinou, která projevuje dva rysy poškození humorální imunity. Za prvé, mnoho pacientů s orální leukoplakií prokazuje snížené anti-p24 HIV protilátky odpovědi. Skupina pacientů s orální leukoplakií také vykazuje, nejchudší humorální odpovědi proti chřipce [13].

### **3.4.1 Leukoplakie u pacientů s ortodontickým aparátem**

Leukoplakie je iritační keratóza způsobená mechanickým drážděním sliznice, může být způsobená ostrým okrajem zubů, zubní protézy, přikusováním nebo právě ortodontickým aparátem. Většinou zde nebývají dysplastické změny [9].

Iritačními prvky mohou být všechny součásti fixního i snímatelného aparátu. U snímatelného aparátu to jsou především retenční prvky na zubech a pryskyřičná baze. U fixního aparátu tvoří riziko vzniku leukoplakií reliéfní součásti kroužků, zámky, drátěné oblouky (především jejich zakončením) a drátěné ligatury. Dalším působícím faktorem u ortodontických pacientů je stížená možnost hygieny. Leukoplakie pak mohou být lokalizovány na jazyku, patře nebo tvářové sliznici [14].

Některé kovové prvky, pokud by se z ortodontického aparátu uvolňovaly, jako je nikl a chrom, mohou mít karcinogenní a mutagenní účinky. Hodnota propustnosti kovů z ortodontických aparátů ve slinách nebo krevních vzorcích však byla výrazně nižší než průměrná hodnota příjmu potravou a nedosáhla toxických koncentrací. Nelze však vyloučit, že i netoxická koncentrace může být dostatečná pro vyvolání biologického účinku v buňkách ústní sliznice. Aktuální in vivo studie jsou zaměřeny na skutečný stav ústní dutiny ústní a vzorkování buňkách, které jsou přímo vystaveny kontaktu s ortodontickým aparátem. Výhodou použití těchto buněčných typů je, že je to nejméně invazivní metoda pro

měření poškození DNA a tyto buňky mohou představovat preferované cílové místo pro včasný záchyt genotoxicity vyvolané karcinogenními látkami vstupujícími do těla vdechnutím a požitím. Ve studii *In vivo determination of genotoxicity induced by metals from orthodontic appliances using micronucleus and comet assays* výsledky gelové elektroforézy (CA) ukazují, že ortodontické aparáty nevyvolávají žádné genetické poškození. Podobné nálezy byly pozorovány, když bylo CA provedeno v kultuře lidských gingiválních keratocytů exponovaných 14 dní ortodontickým zámekům. Na druhé straně, když byl použit CA v in vivo studii (55 ortodontických pacientů a 30 kontrolních osob), bylo prokázáno, že kovové ionty, jako je nikl a kobalt uvolněné z ortodontických aparátů by mohlo vyvolat poškození DNA v části buněk sliznice ústní dutiny. Mikrojaderný test (MN test) byl použit v biologickém monitorování lidských exponovaných skupin obyvatelstva, na různé mutagenní a karcinogenní chemické nebo fyzikální činitele. MN test ukázal nárůst mikrojader v buňkách 30 dnů po nasazení ortodontického aparátu. Podobný nárůst byl zaznamenán v epitelálních buňkách exponovaných některým kovům. Nicméně, žádné zkoušky neprokázaly genotoxicitu vyvolanou kovy z ortodontických aparátů. Přes pozorovatelný nárůst mikrojader, nezpůsobují ortodontické materiály cytotoxicitu nebo genotoxicitu [15]. Proto je nutné prevenci vzniku leukoplakií při léčbě fixním ortodontickým aparátem věnovat zvýšenou pozornost.

### **3.5 Prevence leukoplakií**

Za preventivní opatření vzniku leukoplakií považujeme vyvarování se nadměrného pití destilátů a kouření. Dále je úkolem ošetřujícího lékaře eliminovat iritační faktory ve formě uvolněných zubních výplní, ostrých okrajů výplní, nevyhovujících protetických prací nebo ortodontických aparátů. Pokud je u pacienta odhaleno jakékoliv ložisko bílé barvy, je na místě konzultace s odborníkem i přesto, že se nejedná o akutní onemocnění. Samozřejmostí je důkladné provádění ústní hygieny za použití různých pomůcek tak, aby se v dutině ústní vyskytoval plak a následně zubní kámen co nejméně, protože může působit také jako iritační činidlo a vhodná je i úprava stravovacích návyků [16].

Prevenci můžeme rozdělit do několika skupin od primární, sekundární, terciární až po chemoprevenci. Do primární prevence patří zamezení vzniku

leukoplakie odstraněním rizikových faktorů. Do sekundární prevence řadíme hlavně včasný záchyt prekanceróz a kanceróz, která zahrnuje preventivní prohlídky, aktivní vyhledávání prekanceróz a screening. Terciární prevenci označujeme prevalenci recidiv tumorů, tzv. dispernarizací. Zvláštní skupinu tvoří chemoprevence, což je vlastně farmakologické ovlivnění faktorů, které se podílejí na vzniku leukoplakie.

V rámci primární prevence doporučujeme pacientovi přestat kouřit, což znamená redukci rizika o 50% za 3-5 let. Neméně důležité je omezení abusu alkoholu, riziko roste s počtem vypitých drinků za den. Nejrizikovější je ten druh alkoholu, který je v dané populaci nejrozšířenější, avšak důležitost se přikládá hlavně destilátům. Další důležitou složkou primární prevence jsou dietní návyky. Musí být zajištěn dostatečný příjem ovoce a zeleniny (vláknina, foláty), to může snížit riziko rozvoje nádorů ústní dutiny až o 30-50%. Vhodné je zvýšit příjem antioxidantů jako je vitamin C a vitamin E a zároveň omezit solení [11].

Do sekundární prevence řadíme časný záchyt leukoplakií, protože díky němu můžeme použít jednodušší a méně zatěžující léčebné postupy s vysokou možností na trvalé vyléčení. Z anamnézy často vyplývá, že pacienta neviděl lékař pouhý rok před stanovením diagnózy. Velmi důležitou součástí sekundární prevence je brzká diagnostika prekanceróz jako jsou právě leukoplakie, erytroplakie a dysplazie, a následné odstranění. Další možností je screening, což je systematické vyšetřování rizikových skupin populace použitím relativně jednoduchých a levných testů s cílem zachytit onemocnění v časně fázi [11].

### **3.5.1 Možnosti screeningu leukoplakií jako prekanceróz**

Screening je vyšetřování předem definované skupiny osob za účelem vyhledání onemocnění v jejich časných stádiích, kdy ještě pacient nemá obtíže ani příznaky [17].

Vyšetření dutiny ústní je obvykle snadné, protože je dobře přístupná hmatu i zraku. Výjimkou jsou pacienti s poruchou otevírání úst, například při kontraktuře. Pro orientační vyšetření často postačí dobré denní světlo a vyšetřovací zubní zrcátko. Sledujeme chrup v obou čelistech, sliznici tváří a vestibula, spodinu dutiny ústní, jazyk a patro. Pro detailní pozorování drobných a málo výrazných změn je vhodné použít umělého osvětlení, které ostře osvítí jen



určitou část sliznice. Nesmíme však opomenout fakt, že při umělém osvětlení snáze přehlédneme žlutavé zabarvení sliznice, které je například u žloutenky. Další vhodnou vyšetřovací pomůckou může být zvětšovací čočka, kterou zvláště oceníme při vyšetřování změn sliznice jazyka, hlavně papil. K tomuto účelu je vhodné i použití zařízení kolpostereoskopu [18].

Kontrolu zrakem vždy doplňujeme palpací. Palpace nám významně doplňuje obraz získaný aspekci. Vyšetření se provádí obouruč, kdy prsty jedné ruky palpují proti prstům ruky druhé. Zjišťujeme tak nerovnosti na povrchu, konzistenci a velikost útvaru, propagační směr, pohyblivost a vztah k okolním tkáním [18].

Při vyšetřování sliznice se soustředujeme na barvu sliznice, její vlhkost, tloušťku a povrch sliznice. Nesmíme však opomenout, že barva sliznice je ovlivněna jak rasovými tak individuálními odchylkami. Změna barvy sliznice je nejčastěji způsobena zánětem. Dalším důvodem změny barvy sliznice jsou keratózy. Bledá sliznice je například i u anémie, zatímco zarudlá je při zánětu nebo poruchách krevního oběhu. V dutině ústní se můžeme setkat i s pigmentacemi záměrnými (tetování vestibula) nebo jako důsledek chorobných stavů. Příkladem chorobného stavu může být Addisonova choroba. Další sledovanou vlastností sliznic je její vlhkost. Zdravá sliznice je vždy vlhká. Problém nastává, pokud je sliznice dutiny ústní suchá [18]. Snížení produkce sliny a její projev se nazývají xerostomie, kdy pacient pocítuje nepříjemný pocit sucha v ústech, objektivně pozorujeme osychání povrchu ústní sliznice, atrofii povrchních vrstev epitelu, zmnožení povlaku jazyka a zvýšeným výskytem zubního kazu. Tato nepříjemná skutečnost nastává u starších osob, lidí trpících depresemi nebo dehydratací. Příčinou může být i vedlejší účinek léčiv, radioterapie pro maligní tumor orofaciální oblasti a onemocnění velkých slinných žláz jako je Sjögrenův syndrom, sarkoidóza, infekce HIV [19]. Xerostomii řešíme zvýšeným příjmem tekutin či umělou slinou. V určitých situacích dochází k patologickému ztlustění sliznice, hyperplázii, nebo naopak ke ztenčení sliznice, atrofii. K hyperplázii vede chronické dráždění tkáně, některé hormonální poruchy, léčba hydantoináty nebo nádorové bujení. K opačnému případu, atrofii, dochází při nedostatku železa a vitaminů řady B, při nedostatku estrogenu, při perniciózní anémii, u Sjögrenova syndromu. Fyziologickou atrofii pozorujeme u starších pacientů. Papily jazyka jsou nejvíce

citlivé na jakoukoliv změnu, proto je atrofie sliznice nejlépe patrná právě zde. Za fyziologických podmínek je povrch sliznice lesklý a hladký s lehce průsvitným epitelem. Za patologických stavů pozorujeme hyperkratózu, kdy povrch sliznice zdrsňuje nebo papilomatózu, kdy je povrch sliznice zrnitý až hrbolatý [18].

Další možností při vyšetření sliznice dutiny ústní je využití přístroje VELscope. Pouhým okem nemusí být viditelné buněčné a molekulární změny spojené s rakovinou. VELscope je revoluční přístroj, který umožňuje lékařům a dentálním hygienistkám vidět dovnitř měkkých tkání a identifikovat tak zasažené buňky včas. Tento přístroj funguje na principu přímé vizualizace změn fluorescence [20]. Technologie přístroje VELscope je založena na principu změn fluorescence sliznice úst, které jsou způsobeny přítomností abnormálních buněk ve tkáni. Přístroj emituje neškodné modré světlo, kterým se nasvítí vyšetřovaná oblast ústní sliznice. Světlo způsobuje fluorescenci epitelu, dále prostupuje bazální membránou až do podslizniční vazivové tkáně, kde fluorescentují křížení kolagenových vláken. Skrze speciální optické filtry umístěné v „kukátku“ může lékař okamžitě vidět změny fluorescence sliznice úst (viz. Obrázek 1, Obrázek 2, Obrázek 3), což napomáhá odhalit abnormální buněčnou aktivitu [21].

Žádná zřetelná léze - zobrazení s Velscope standardní zelená fluorescence



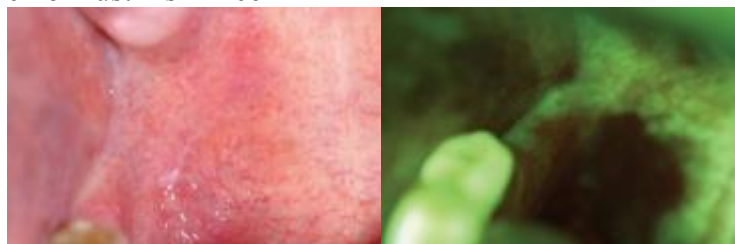
Obrázek 1: VELscope [21].

Viditelná leukoplakie - zobrazení s VELscope nestandardní tmavá oblast biopsií potvrzená dysplasie



Obrázek 2: VELscope [21].

Žádná zřetelná léze - zobrazení s Velscope nestandardní tmavá oblast, biopsií potvrzen karcinom ústní sliznice



Obrázek 3: VELscope [21].

### **3.6 Terapie leukoplakií**

Jakým způsobem bude probíhat terapie leukoplakií určuje lékař – specialista na onemocnění ústních sliznic podle jejich klinického obrazu a popřípadě ji koriguje podle histologického charakteru.

U prosté hyperkeratózy, jako je leukoplakia plana, stačí odstranit iritační faktory včetně kouření. Většina z těchto leukoplakií spontánně časem vymizí po tomto zásahu. Je však nutné proces pravidelně kontrolovat v půlročních intervalech. Pokud leukoplakie nevymizí do roku, je vhodné provést diagnostickou excizi celého ložiska, pokud to rozsah a lokalizace dovolují.

U verukózních a erozivních leukoplakií je nutné postupovat radikálně chirurgicky a také všude tam, kde histologie prokázala proliferující leukoplakie nebo dokonce intraepiteliální karcinom [18]. Další možností léčby u verukózní leukoplakie je kryoablace nebo snesení laserovým paprskem [22].

Mikrojádra, ukazatel genotoxicity, byla studována v procesu s alfa-tokoferolem pro chemoprevenci ústní leukoplakie. Ústní stěry byly získávány ze dvou míst, z leukoplakie a normálně vyhlížející sliznice, nejdříve na počátku a po 24 týdnech léčby 400 UI tokoferolu dvakrát denně. Tyto vzorky byly analyzovány na frekvenci mikrojader. Hlavní rizikové faktory pro orální rakoviny ve skupině bylo studováno kouření cigaret a konzumace alkoholu. Tokoferolová terapie představuje významné snížení frekvence mikrojader v obou vzorcích, ve viditelné lézi ( $p < 0,01$ ) a normálně vyhlížející sliznice ( $p < 0,01$ ) [23].

Bylo prokázáno, že frekvence mikronukleí se zvýšila ve skupině specifickým způsobem mezi jednotlivci s expozicí karcinogenu, jako například v rámci ústní dutiny u uživatelů tabáku a při žvýkání betelových ořechů. Vzorky získané z různých míst u jednotlivců odrážejí míru expozice karcinogenu. Ve

studii byla frekvence mikrojader vyšší ve vzorcích získaných z leukoplakických lézí než frekvence získaná z normálně vyhlížející kontralaterální sliznice. Toto tvrzení je užitečná charakteristika pro potenciální biomarker. Není tomu dlouho, co jsme zjistili, že genetické změny jako zesílení epidermálního receptoru pro růstový faktor, bcl-1, int-2, polysomie chromosomů 7 a 17, a p53 mutace jsou spojeny s ústní karcinogenezí [23].

## 4. Praktická část

### 4.1. *Materiál a metodika*

V praktické části byly zjišťovány predispozice ke vzniku leukoplakií u pacientů s nasazeným fixním ortodontickým aparátem. Výzkum byl prováděn na oddělení Ortodoncie a léčby rozštěpových vad Fakultní nemocnice Královské Vinohrady od ledna 2013 do dubna 2013. K získání dat do práce byla použita metoda dotazníku spolu s fyzikálním vyšetřením dotazovaných pacientů.

Dotazník (viz příloha 2) byl zcela anonymní. Obsahoval 14 otázek a byl rozdělen do dvou částí. V první části byly otázky orientovány na celkové zdraví pacienta, životní styl a výskyt možných i již prokázaných rizikových faktorů. Druhá část byla soustředěna na otázky týkající se traumatizace sliznice samotným ortodontickým aparátem a zjišťování traumatického skusu. Celkem bylo vyplněno 27 dotazníků, všichni pacienti, kteří dotazník vyplnili, byli následně vyšetřeni.

Vyšetřovaná skupina skýtala 27 probandů z toho 8 mužů a 19 žen ve věkovém rozmezí 12 let až 43 let.

Každý dotazník byl vyplněn ve spolupráci pacienta s autorem dotazníku, pro možnost vysvětlení případných dotazů. Závěry byly vyvozeny procentuálním výpočtem z dotazníku, který byl zmíněn výše a byl umístěn do přílohy 2. Dotazník byl sestaven tak, aby co nejpresněji zaznamenal stáří, zdravotní stav pacienta, jeho zlozvyky, které se týkají prokázaných predilekčních faktorů vzniku leukoplakií. Další část byla zaměřena na vnímání dráždění ortodontickým aparátem, kterými částmi ortodontického aparátu, ve které části dutiny ústní, zda si sám pacient byl vědom nějakých změn na sliznicích a zda musel používat vosk. Poslední část dotazníku týkající se lokalizace a velikosti leukoplakie byla vyplněna autorem dotazníku při fyzikálním vyšetření, ortodontická anomálie, spolu s přesným datem zahájení léčby fixním ortodontickým aparátem, byla vyhledána autorem dotazníku v dokumentaci oddělení Ortodoncie a léčby rozštěpových vad Fakultní nemocnice Královské Vinohrady.

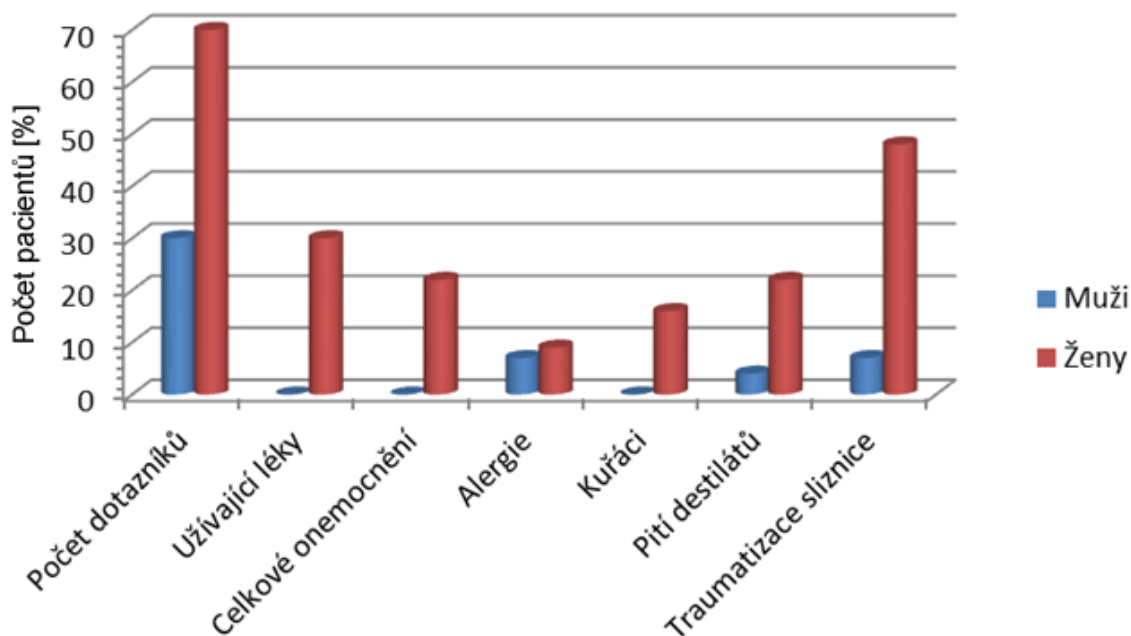
Vyšetření bylo prováděno aspekci všech měkkých tkání dutiny ústní za pomoci zubního zrcátka při standartním osvětlení a dále palpací. Vyšetření bylo provedeno systematicky, proto při vyšetřování dutiny ústní pohledem bylo

postupováno od rtů do vestibula, kde bylo nutné sledovat i množství sliny, dále bylo provedeno odtažení jazyka a kontrola podjazykové krajiny, poté se pokračovalo na hřbet jazyka až k hltanové brance, ze které byl pohled přesunut na úvulu, měkké patro a tvrdé patro. Dále jsem extraorálně sledovala nodi lymphatici, které se nacházeli v submentální a submandibulární krajině, kolem musculus sternocleidomastoideus a jako poslední, často opomíjené, byly vyšetřeny nuchální lymfatické uzliny.

U každého pacienta, u kterého byla nalezena leukoplakie, byly pořízeny fotografie. Fotografie byly pořízeny školitelkou MUDr. Wandou Urbanovou ve spolupráci s autorkou práce digitálním fotoaparátem Sigma Nikon d40x zapůjčeným z oddělení Ortodoncie a léčby rozštěpových vad Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. K vyhotovení fotografií leukoplakií bylo nutné pořízení standartního měřítka. Získaná data byla zpracována do grafů, kde byly uvedeny relativní četnosti (%) sledovaných jevů. Dále byla věnována pozornost jednotlivým kazuistikám u pacientů postižený leukoplakií, kde se autor zaměřil na dotazování, zda pacient vnímal poškozování sliznice ortodontickým aparátem (píchání zakončením drátěného oblouku, škrábání drátěnými ligaturami, oděrem a otlaky ortodontickými zámkami, nebo prostým přikusováním), zda si pacient všiml nějakých změn na sliznici a musel používat ochranný vosk. U takto postižených pacientů byl hodnocen vzhled a podle toho pravděpodobné činitele vzniku, lokalizace a velikost leukoplakické léze.

## 4.2. Výsledky

Relativní zastoupení rizikových faktorů muži vs. ženy



Graf 1: Srovnání mužů a žen v relativním zastoupení rizikových faktorů

Tento graf ukazuje relativní zastoupení možných i již prokázaných rizikových faktorů vedoucích ke vzniku leukoplakií u vyšetřovaných skupin pacientů s fixním ortodontickým aparátem.

Dotazníků bylo vyplněno celkem 27 z toho vyplněno bylo 30% muži a 70% ženami.

Muži naprosto negovali užívání léků. Ve skupině žen 30% uvedlo, že léky užívá.

Celkové onemocnění muži negovali. 22% žen uvedlo celkové onemocnění.

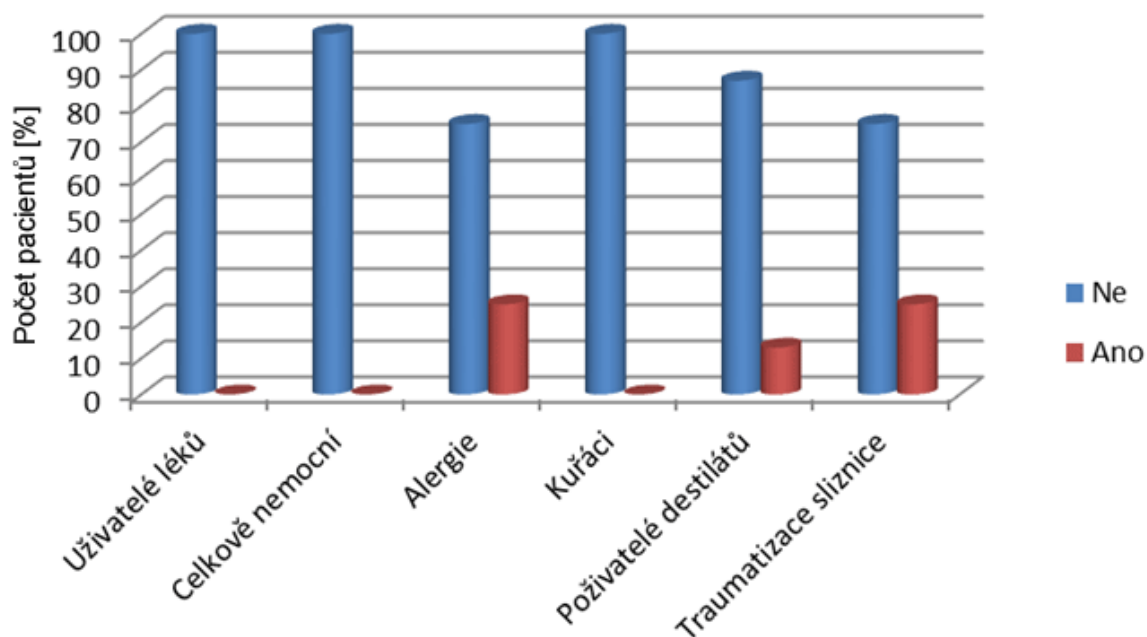
U otázky týkající se alergie bylo 7% pozitivních odpovědí ve skupině mužů a ve skupině žen bylo pozitivních odpovědí 19%.

Ve vyšetřované skupině mužů nebyl ani jeden kuřák. Ve vyšetřované skupině žen bylo 16% kuřáček.

Pití destilátů uvedla 4% mužů a 22% žen.

Na otázku týkající se traumatizace sliznice odpovědělo 7% mužů pozitivně a u žen bylo pozitivních odpovědí na tuto otázku 48%.

### Muži – rizikové faktory



**Graf 1: Relativní četnost u mužů**

Z osmi dotazníků u mužů je relativní četnost v zastoupení rizikových faktorů, jak můžeme vypočítat z tohoto grafu, poměrně nízký ve výskytu faktorů rizikových (kuřáctví, pití destilátů) a potencionálně rizikových (užívání léků, alergie, traumatizace sliznice,...) poměrně nízký.

Užívání léků negovalo 100% dotazovaných mužů.

Celkové onemocnění negovalo 100% dotazovaných mužů.

Odpověď na otázku týkající se Alergie 75% dotazovaných mužů negovalo, u 25% dotazovaných mužů byla tato odpověď pozitivní.

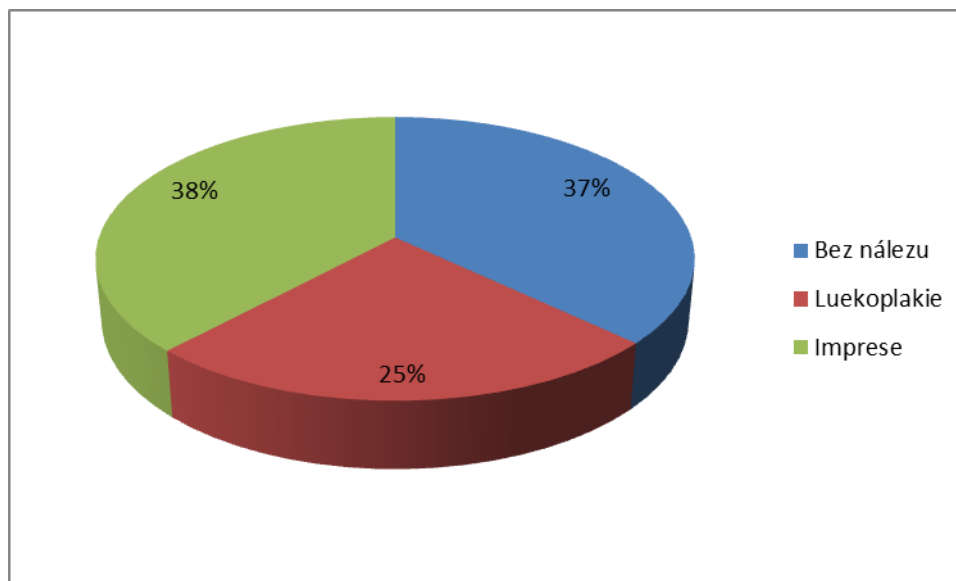
Otázku ohledně kouření tabákových výrobků všichni muži negovali.

Požívání destilátů negovalo 87% dotazovaných mužů, 13% odpovědělo na tuto otázku kladně.

Odpověď na otázku ohledně traumatizace sliznice negovalo 75% dotazovaných mužů, 25% dotazovaných mužů na tuto otázku odpovědělo kladně.



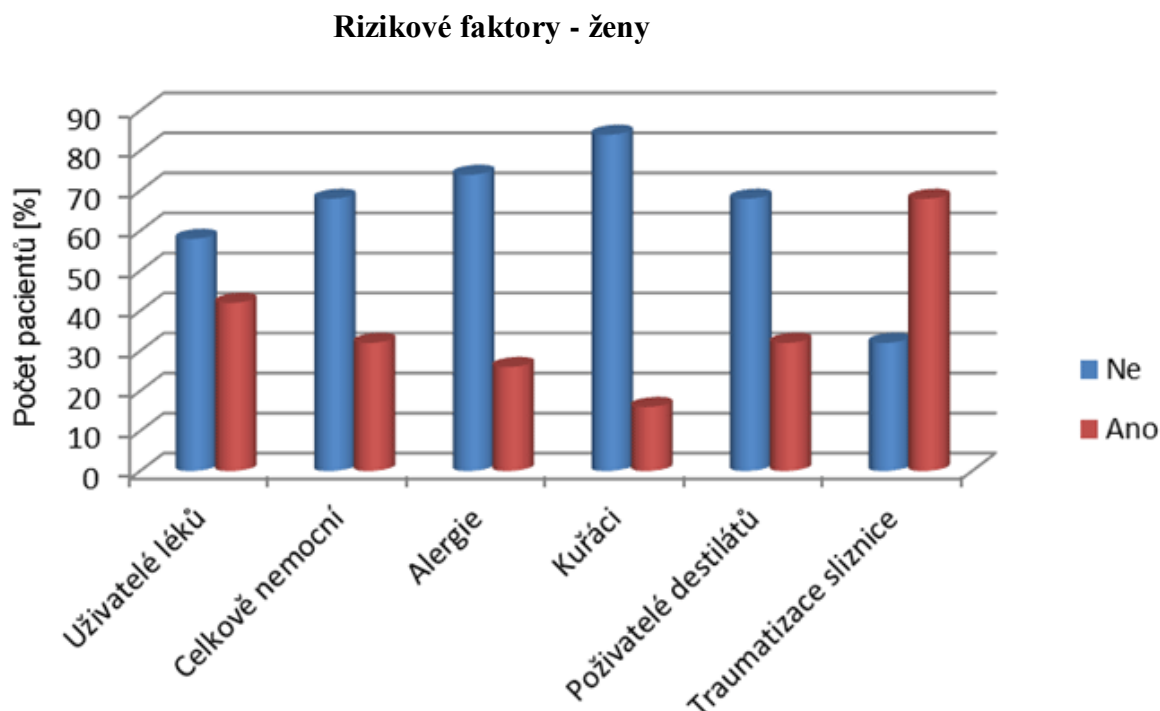
### Muži – výsledky fyzikálního vyšetření



**Graf 2: Výsledky nálezů u mužů**

Výsledkem fyzikálního vyšetření ve skupině mužů bylo, že imprese se vyskytovala v 38%, bez nálezu bylo 37% probandů a 25% mužů bylo s nálezem leukoplakie.

Ve skupině mužů, kde byly odhaleny pouze dvě leukoplakie, z nichž pouze u jedné může být přisouzen vznik působením ortodontického aparátu, druhá odpovídala linii skusu, takže by byla tato leukoplakie odhalena u pacienta bez ortodontické léčby. U dalších tří probandů byly zjištěny těžké imprese, které by měly být sledovány jako rizikový faktor vzniku leukoplakie. Pouze tři probandi měli sliznice bez nálezu.



**Graf 3: Relativní četnost zastoupení rizikových faktorů u žen**

Graf ukazuje relativní četnosti prokazatelných a potencionálních rizikových faktorů zjištěných dotazníkovou metodou ve skupině žen, kterou tvořilo 19 pacientek s fixním ortodontickým aparátem ve věku od 12 let do 43 let.

Odpověď na otázku týkající se užívání léků negovalo 58% probandek ve skupině žen, 42% žen na tuto otázku odpovědělo kladně.

Odpověď na otázku na přítomnost celkových onemocnění negovalo 68% žen, kladně na ni odpovědělo 32% dotazovaných žen.

Otázku týkající se alergie negovalo 74% žen, 26% žen na tuto otázku odpovědělo kladně.

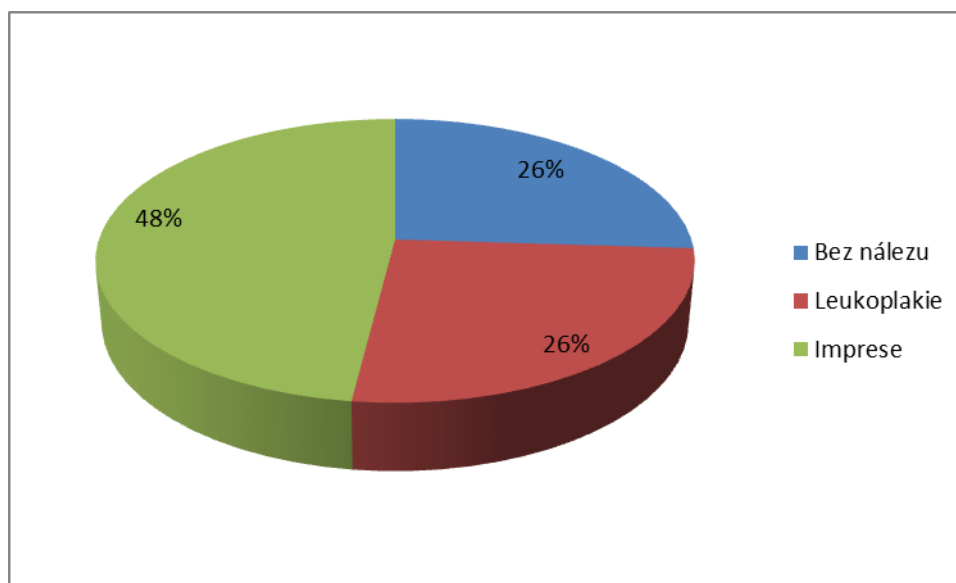
Na otázku týkající se kouření tabákových výrobků odpovědělo 84% vyšetřovaných žen negativně, pozitivně odpovědělo 16% žen ve vyšetřované skupině.

Požívání destilátů negovalo ve vyšetřované skupině žen 68% probandek, 32% žen odpovědělo kladně.

Traumatizaci sliznice uvedlo 68% žen ve vyšetřované skupině, 32% žen negovalo jakoukoli traumatizaci sliznice.

Výsledky tohoto grafu nám ukazují, že relativní četnost v zastoupení rizikových faktorů vzniku leukoplakií u žen je vyšší než ve skupině u mužů.

### Ženy – výsledky fyzikálního vyšetření



**Graf 4: Relativní četnost v zastoupení pacientů s leukoplakii, impresí nebo bez nálezu**

48% odpovídá 9 pacientkám, u kterých byly při vyšetření zjištěny četné impresy, které doporučuji pravidelně kontrolovat pro možnost vzniku leukoplakie. Pět pacientek, 26% vyšetřených žen, bylo bez jakéhokoliv nálezu na sliznici. U 26% vyšetřených žen byly odhaleny leukoplakie.

U více než čtvrtiny probandek, přesně u pěti pacientek, bylo při vyšetření zaznamenána leukoplakie. Jedna leukoplakie musela být vyloučena z dalšího sledování, protože tato leukoplakie byla nalezena v okluzní linii na bukalní sliznici a pacientka již jistě tuto leukoplakii na tvářové sliznici měla ještě před započítím ortodontické léčby.

### **Kazuistiky – pacienti s leukoplakii**

Pacient s fixním ortodontickým aparátem a prokázanou leukoplakií:

1) Pohlaví: Muž

Stáří: 22 let 8 měsíců

Délka ortodontické léčby:    Horní fixní aparát: 24 měsíců

   Dolní fixní aparát: 6 měsíců

Otázky týkající se možných rizikových faktorů pacient neguje.

Pacient pozoroval traumatizaci sliznice v oblasti stoliček podmíněné ortodontickým aparátem. Pacient definoval toto dráždění jako napichování zakončením drátěného oblouku. K traumatizaci dochází i přes používání ochranného vosku.

Velikost leukoplakie je linie jdoucí přes celou délku bukalní sliznice až k ústním koutkům, která je způsobená traumatickým skusem nikoli ortodontickým aparátem.

Lokalizace leukoplakie je v oblasti molárů a premolárů.

Cíl ortodontické léčby u tohoto pacienta je mesializace 17 a 27 pro extrakci 16 a 26.



**Obrázek 4: Zdroj - databáze FNKV.**

2) Pohlaví: Muž

Stáří: 15 let 5 měsíců

Délka ortodontické léčby: Horní fixní aparát: 33 měsíců

Otázky týkající se možných rizikových faktorů pacient neguje.

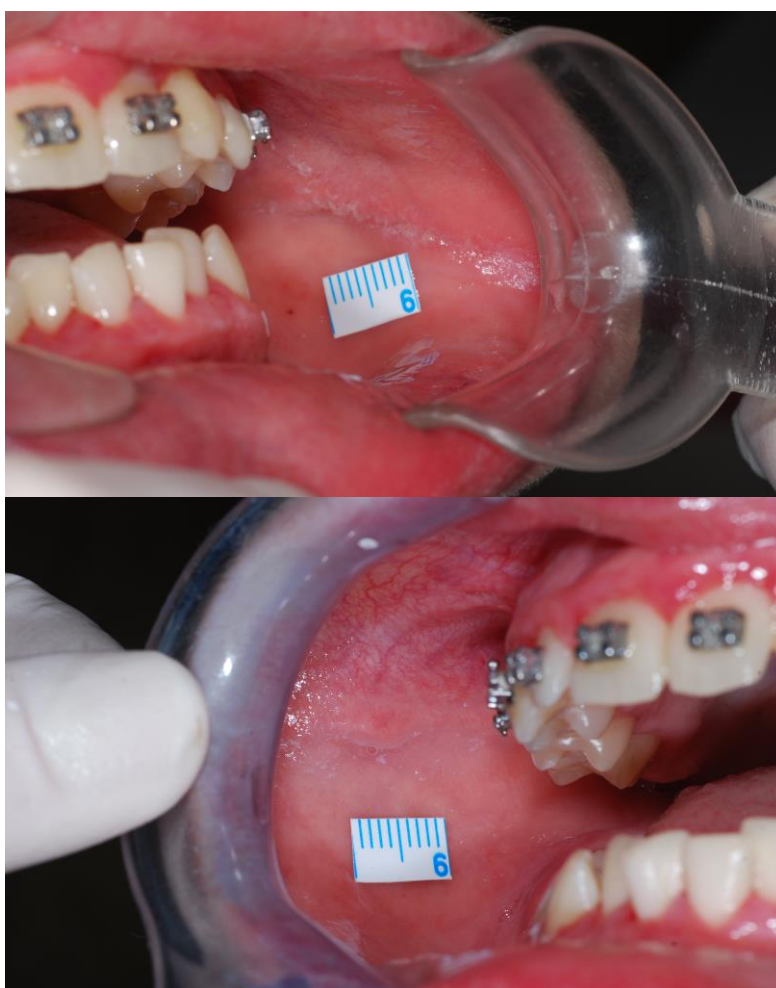
Pacient nepozoroval traumatizaci sliznice ortodontickým aparátem.

Ochranný vosk nepoužívá.

Velikost leukoplakie je na bukální sliznici vpravo asi 1 cm, na bukální sliznici vlevo je to více než 1cm, téměř celá délka bukální sliznice až k ústnímu koutku.

Lokalizace leukoplakie je vpravo na bukální sliznici v oblasti molárů, vlevo je to na bukální sliznici v oblasti odpovídající linii skusu.

Ortodontická diagnóza je u tohoto pacienta v nadpočetné 22, která je určena k extrakci, retence 23 s mediálním sklonem, částečně resorbovaný kořen zubu 21, transpozice 23 a 22. V dolní čelisti pak primární stěsnání.



Obrázek 5: Zdroj - databáze FNKV.

3) Pohlaví: Žena

Stáří: 42 let 11 měsíců

Délka ortodontické léčby: Horní fixní aparát: 25 měsíců

Pravidelně užívá léky, Nitresan 10mg (dihydropyridinový blokátor vápníkových kanálů, užívaný při esenciální hypertenzi).

Jako celkové onemocnění uvádí hypertenzi.

Destilovaný alkohol pije příležitostně (0,04l za týden).

Nepozoruje, že by docházelo k traumatizaci sliznice.

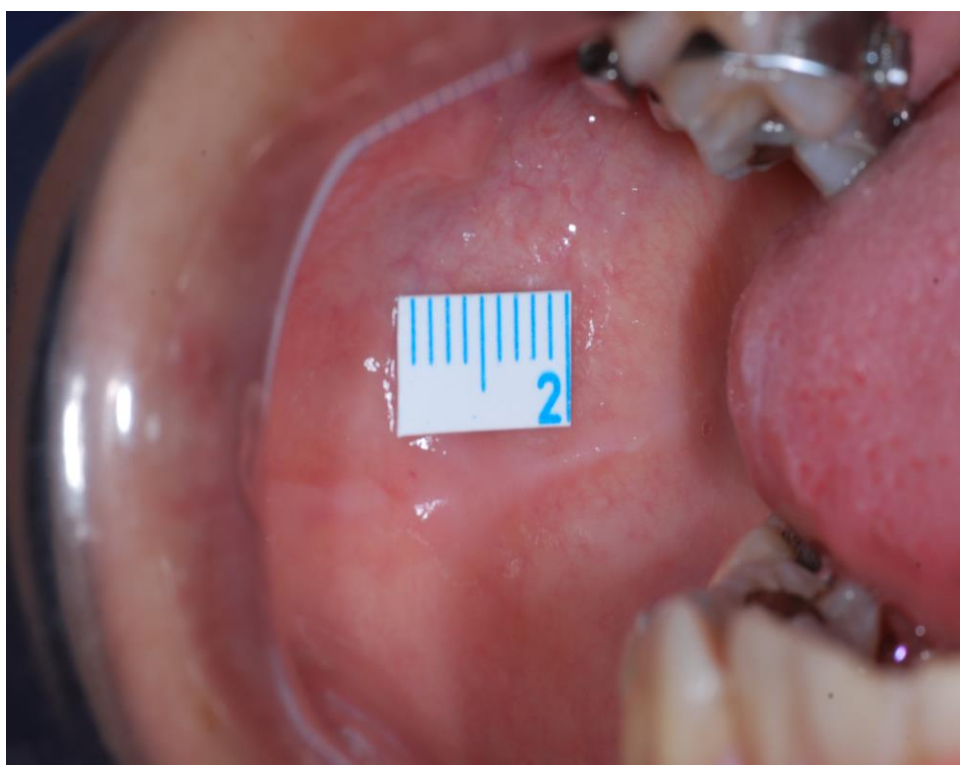
Ochranný vosk nepoužívá.

Pacientka sama nepozoruje žádné změny na ústní sliznici.

Velikost leukoplakie je větší než 1cm, je to linie jdoucí přes celou délku bukalní sliznice až k ústním koutkům, která je pravděpodobně způsobena traumatickým skusem nikoli ortodontickým aparátem.

Lokalizace leukoplakie je v oblasti molárů a premolárů bilaterálně.

Cíl ortodontické léčby u této pacientky je distalizace 14 a 23 po extrakci 15 a 24. Ortodontická diagnóza je intruze horních řezáků.



Obrázek 6: Zdroj - databáze FNKV.

4) Pohlaví: Žena

Stáří: 14 let 9 měsíců

Délka ortodontické léčby: Fixní aparát: 7 měsíců

Otázky týkající se možných rizikových faktorů pacientka neguje.

Pacientka pozorovala traumatizaci sliznice v oblasti stoliček podmíněné ortodontickým aparátem. Pacientka definovala toto dráždění jako napichování drátěnými ligaturami a „škrábání“ zámečky. Ačkoli dochází k traumatizaci sliznice, pacientka ochranný vosk nepoužívá.

Velikost leukoplakie je asi 1 cm.

Lokalizace leukoplakie je v oblasti dolního špičáku.

Ortodontická diagnóza u této pacientky jsou četná tremata v horní čelisti, hluboký skus, Angle I.třída v oblasti 6 a poloviční II.třída v oblasti 3.



Obrázek 7: Zdroj - databáze FNKV.



5) Pohlaví: Žena

Stáří: 12 let 10 měsíců

Délka ortodontické léčby: Fixní aparát: 7 měsíců

Pacientka pravidelně užívá lék Geratam 800mg (užívá na poruchu pozornosti). Jako celkové onemocnění uvádí epilepsii. Zbytek otázek týkajících se možných rizikových faktorů pacientka neguje.

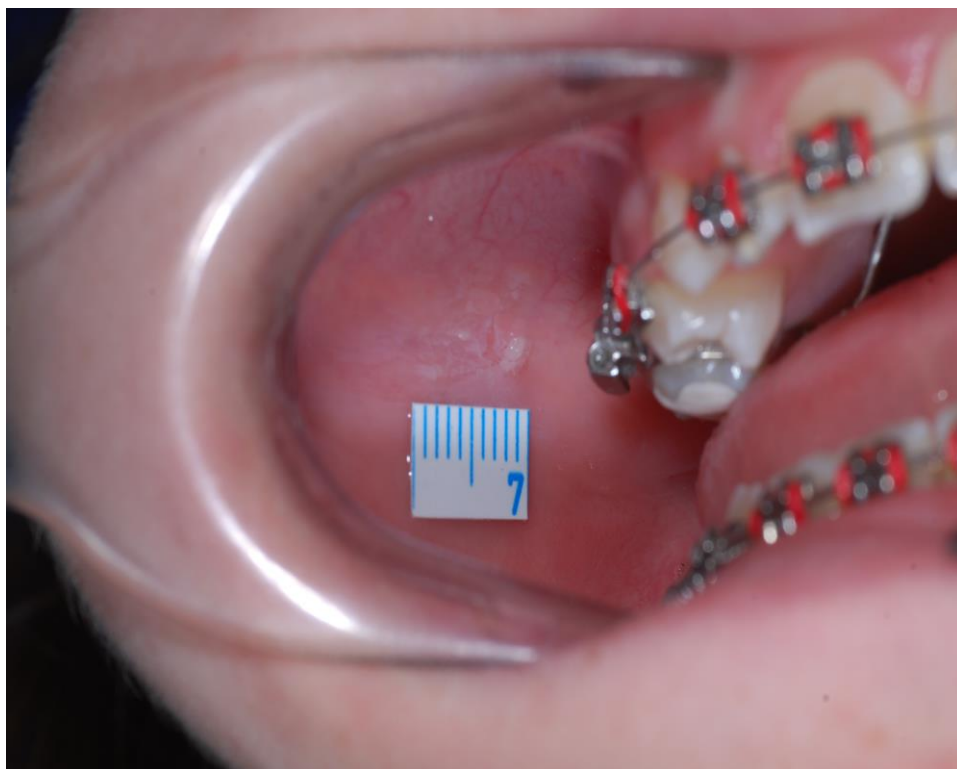
Pacientka nepozorovala traumatizaci sliznice.

Ochranný vosk nepoužívá.

Velikost leukoplakie je asi 1cm.

Lokalizace leukoplakie je na bukalní sliznici v oblasti molárů, postižena je pouze pravá strana.

Ortodontická diagnóza je u této pacientky stěsnání, léčebný plán byl zahájen extrakcí 14 a 44.



Obrázek 8: Zdroj - databáze FNKV.



6) Pohlaví: Žena

Stáří: 13 let 10 měsíců

Délka ortodontické léčby:   Horní fixní aparát: 9 měsíců

  Dolní fixní aparát: 3 měsíců

Otázky týkající se možných rizikových faktorů pacientka neguje.

Pacientka pozorovala traumatizaci sliznice v oblasti stoliček. Tuto traumatizaci sliznice pacientka popisovala jako přikusování.

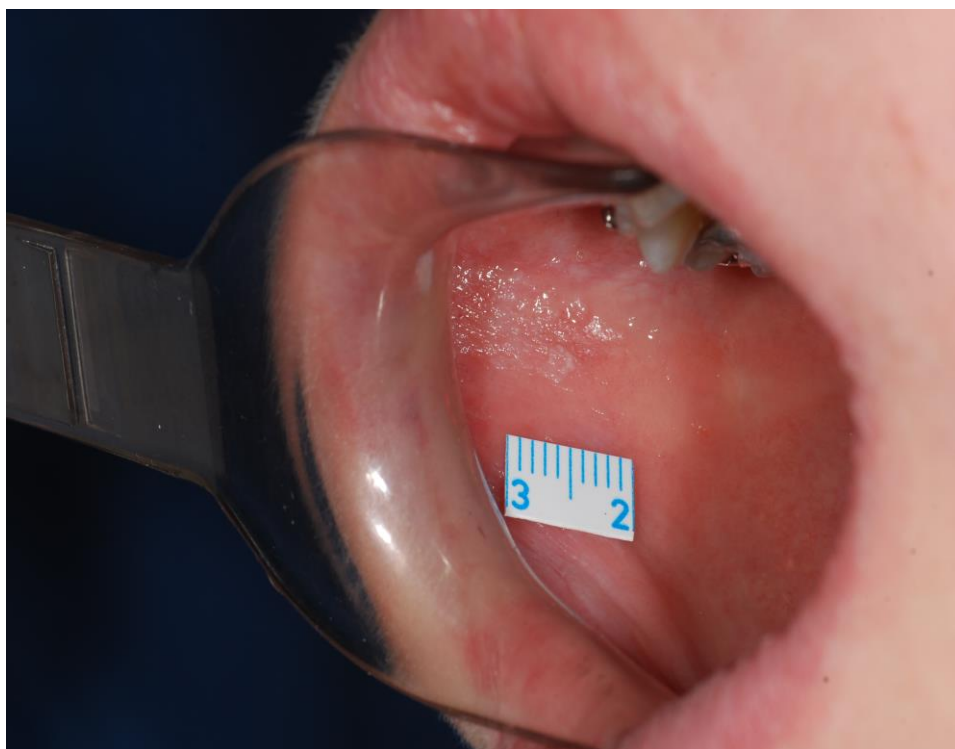
Ochranný vosk pacientka nepoužívala.

Pacientka žádné změny na sliznici sama nepozorovala.

Velikost leukoplakie je větší než 1cm a má nehomogenní povrch.

Lokalizace leukoplakie je na bukalní sliznici v oblasti molárů na pravé straně.

Ortodontická diagnóza je celkový levostranný rozštěp s pseudoprogenií.



Obrázek 9: Zdroj - databáze FNKV.

7) Pohlaví: Žena

Stáří: 24 let 9 měsíců

Délka ortodontické léčby: Horní fixní aparát: 25 měsíců.

Pacientka kouří průměrně 1 cigaretu denně.

Ostatní otázky týkající se možných rizikových faktorů pacientka neguje.

Pacientka pozorovala traumatizaci sliznice v oblasti stoliček a středních řezáků podmíněné ortodontickým aparátem. Pacientka definovala toto dráždění jako napichování zakončením drátěného oblouku a jako „škrábání“ drátěnými ligaturami. K traumatizaci dochází i přes používání ochranného vosku.

Pacientka sama popisuje podráždění sliznice v oblasti molárů od započetí léčby fixním ortodontickým aparátem.

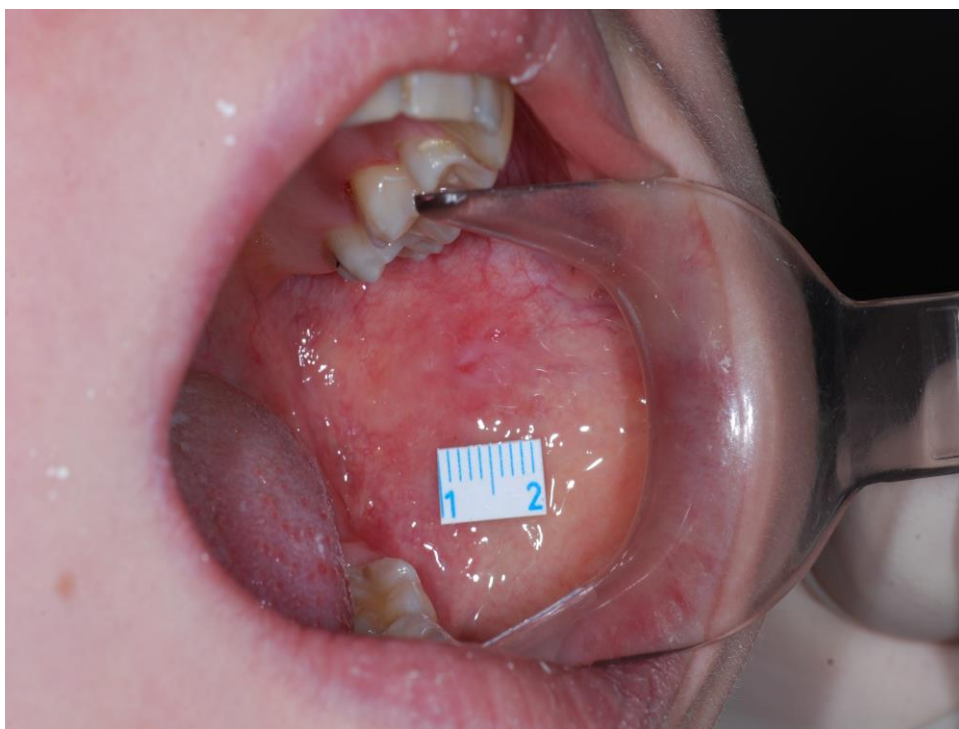
Velikost leukoplakie je přibližně 7mm.

Lokalizace leukoplakie je v oblasti molárů bilaterálně.

Ortodontická diagnóza je u této pacientky stěsnání v horní čelisti, Angle II.třída a protruze.

U této pacientky byla léčba fixním ortodontickým aparátem již ukončena.

Fotografie byla pořízena po bezprostředním sejmutí fixního ortodontického aparátu.



Obrázek 10: Zdroj - databáze FNKV.

#### 8) Imprese

Do této části musím zařadit i pár snímků impresí, protože riziko vzniku leukoplakie z impresí je vysoké stejně tak, jako četnost výskytu impresí u pacientů s fixním ortodontickým aparátem.



Obrázek 11: Zdroj - databáze FNKV.



Obrázek 12: Zdroj - databáze FNKV.



**Obrázek 13: Zdroj - databáze FNKV.**

## 5. Diskuse

Výsledky znázorněné v grafech nám ukazují, že relativní četnost v zastoupení rizikových faktorů vzniku leukoplakií ve skupině žen je vyšší než ve skupině u mužů, což přikláním tomu, že ve skupině žen je vyšší průměrný věk vyšetřovaných probandů, než je toho u mužů.

Zajímavou informací uvedenou mimo dotazník u několika pacientů bylo, že krátce po nasazení ortodontického aparátu se objevily na ústní sliznici afty, které se po krátké době vyhojily a dnes jsou tito pacienti bez nálezu.

Mimo dotazník bylo uvedeno i to, že pokud pacientka použije večer Elmex gelée, její imprese se druhý den výrazně zhorší, sliznice je sušší, napjatá a celkově pociťuje větší suchost v ústech.

Pohlaví, jako otázka uvedená v dotazníku, je uvedená pouze jako doplňková, protože vyšetřovaná skupina mužů i žen byla nižšího věku. Některé klinické studie uvádějí, že leukoplakie většinou nalézáme u mužů v pátém decéniu, u žen je to v nižším věku. Kuřáci mají výrazně vyšší četnost dysplastických lézí a to s vyšší frekvencí u mužů než u žen ( $p = 0,021$ ). Mezi nekuřáky, ženy prokazují významně vyšší frekvenci dysplastických lézí než je to u mužů ( $p < 0,01$ ) [10]. V této práci jsme z výsledků fyzikálního vyšetření zjistili, že u obou skupin, jak u mužů, tak i u žen, je zastoupení pacientů s leukoplakií vyrovnané.

Délka léčby fixním ortodontickým aparátem je důležitá pro statistiku z hlediska doby iritace sliznice. Není potvrzeno, že čím déle by se pacienti ortodontickým aparátem léčili, tím častější výskyt leukoplakií by byl. Ve vyšetřované skupině byli pacienti s leukoplakií již po 7 měsíční léčbě fixním ortodontickým aparátem.

Přímá souvislost mezi vznikem leukoplakie a pravidelným užíváním léků se nepotvrdila.

Závislost vzniku leukoplakie na celkovém onemocnění pacienta rovněž nebyla v této studii potvrzena. Celkové onemocnění související s imunokompromitací má souvislost se vznikem leukoplakie, jsou to pacienti s EBV nebo HIV pozitivní [12].

Mezi alergií a vznikem leukoplakie nebyla potvrzena závislost. Diskutovat by se mohla alergie na kovy obsažené v ortodontickém aparátu jako je nikl a chrom.

Užívání tabákových výrobků je potvrzený rizikový faktor pro vznik leukoplakie, což se v této studii nepotvrdilo. Pacienti byli spíše příležitostní kuřáci (1 cigareta za týden). Jiné studie uvádějí souvislosti mezi pitím destilátů, kouřením cigaret a vznikem leukoplakií. U kuřáka abstinenta stoupá riziko vzniku leukoplakie 2,9x. U nekuřáka alkoholika stoupá toto riziko 2,5x. U alkoholika kuřáka je 15x vyšší riziko vzniku leukoplakie než je toho u nekuřáka abstinenta [10].

Pití destilátů zvyšuje riziko vzniku leukoplakie, v kombinaci s užíváním tabákových výrobků je toto riziko ještě mnohem vyšší. Tento rizikový faktor se nepotvrdil v této studii. Pacienti byli pouze příležitostní uživatelé (méně než 0,021 týdně).

Nejčastější odpovědí na otázku traumatizace sliznice bylo, že k traumatizaci dochází v oblasti stoliček. Pacienti si stěžovali na napichování při úsměvu, jídle a mluvení. K tomu může docházet málo zahnutým zakončením drátěného oblouku, uvolněnou drátěnou ligaturou nebo kanylou, která je součástí kroužku a vyčnívá. V oblasti rtů byly nalezeny spíše imprese, pacienti si stěžují na traumatizaci v tomto místě pouze ojediněle. V oblasti sliznice za ústními koutky nebyly nalezeny žádné změny. Pacienti nesledují žádné obtíže v tomto místě.

Někteří pacienti používali ochranný vosk a i přes tuto skutečnost leukoplakie nebo imprese nacházíme. Někteří pacienti ochranný vosk nepoužívají i přes to, že pozorují traumatizaci sliznice. Časté připomínky k ochrannému vosku byly, že nedrží dlouho a že nevydrží při jídle. Možností jak nahradit ochranný vosk je Gishy Goo, je to ochucená thixotropní silikonová pryskyřice pevně držící dráty a brekety. Dodává se ve formě duální stříkačky [24].

Při hodnocení souvislosti ortodontické anomálie a vzniku leukoplakie vyplynulo, že tyto dva prvky sledování nepotvrdily souvislost.

Hodnocení velikosti leukoplakie je jedním z hledisek při zařazení do „stupňového systému“ (viz výše).

Lokalizace leukoplakie upřesňuje místo iritačního faktoru, pokud je jeho princip mechanický.



V kazuistice u prvního pacienta s leukoplakií byla délka léčby fixním ortodontickým aparátem 24 měsíců. U otázek týkajících se rizikových faktorů pacient odpovídal negativně, pouze u otázky, která se týkala traumatizace sliznice, byla odpověď pozitivní. Ačkoliv docházelo k traumatizaci, pacient ochranný vosk nepoužíval. Leukoplakie byla přítomna, ale podle vzhledu, velikosti a lokalizace byla pravděpodobně leukoplakie přítomna již před nasazením fixního ortodontického aparátu.

V kazuistice u druhého pacienta s leukoplakií byla délka léčby fixním ortodontickým aparátem 33 měsíců. Pacient negoval všechny rizikové faktory vzniku leukoplakie včetně traumatizace sliznice. Velikost leukoplakie byla na bukální sliznici vpravo asi 1 cm, na bukální sliznici vlevo to bylo více než 1cm, téměř celá délka bukální sliznice až k ústnímu koutku. Lokalizace leukoplakie byla vpravo na bukální sliznici v oblasti molárů, vlevo byla leukoplakie lokalizována na bukální sliznici v oblasti odpovídající linii skusu.

V kazuistice u první pacientky s leukoplakií byla délka léčby fixním ortodontickým aparátem 25 měsíců. Pravidelně užívala léky na hypertenzi. Jako celkové onemocnění uváděla hypertenzi. Destiláty požívala příležitostně. Nepozorovala traumatizaci sliznice a tak ani nepoužívala ochranný vosk. Velikost leukoplakie byla větší než 1cm, byla to linie jdoucí přes celou délku bukální sliznice až k ústním koutkům, která byla pravděpodobně způsobena traumatickým skusem nikoli ortodontickým aparátem. Lokalizace leukoplakie byla v oblasti molárů a premolárů bilaterálně.

V kazuistice u druhé pacientky s leukoplakií byla délka léčby fixním ortodontickým aparátem 7 měsíců. Otázky týkající se rizikových faktorů pacientka negovala. Pacientka pozorovala traumatizaci sliznice v oblasti stoliček podmíněné ortodontickým aparátem. Ačkoli docházelo k traumatizaci sliznice, pacientka ochranný vosk nepoužívala. Velikost leukoplakie byla asi 1 cm. Lokalizace leukoplakie byla v oblasti dolního špičáku.

V kazuistice u třetí pacientky s leukoplakií byla délka léčby fixním ortodontickým aparátem 7 měsíců. Pacientka užívala Geratam 800mg. Jako celkové onemocnění uvedla epilepsii. Zbytek otázek týkajících se rizikových faktorů vzniku leukoplakie negovala. Pacientka nepoužívala ochranný vosk.

Velikost leukoplakie byla asi 1cm. Lokalizace leukoplakie byla na bukální sliznici v oblasti molárů, postižena byla pouze pravá strana.

V kazuistice u čtvrté pacientky s leukoplakií byla délka léčby fixním ortodontickým aparátem 9 měsíců. Pacientka negovala otázky rizikových faktorů vzniku leukoplakie, pozorovala traumatizaci sliznice v oblasti stoliček. Ačkoli docházelo k traumatizaci sliznice, pacientka vosk nepoužívala. Velikost leukoplakie byla větší než 1 cm a měla nehomogenní povrch. Lokalizace leukoplakie byla na bukální sliznici v oblasti molárů na pravé straně.

V kazuistice u páté pacientky s leukoplakií byla délka léčby fixním ortodontickým aparátem 25 měsíců. Pacientka kouřila průměrně 1 cigaretu denně. Ostatní otázky týkající se rizikových faktorů vzniku leukoplakie pacientka negovala. Pozorovala traumatizaci sliznice i přes používání ochranného vosku. Velikost leukoplakie byla asi 7mm. Leukoplakie byla lokalizována v oblasti molárů bilaterálně.

V této studii nebylo prokázáno, že by leukoplakie vznikaly s vyšší frekvencí u některého pohlaví z ortodonticky léčených pacientů fixním ortodontickým aparátem. Naopak rozložení leukoplakií ve skupině mužů i žen bylo vyrovnané.

Ve skupině žen vznikaly častěji imprese, než tomu bylo ve skupině mužů. Imprese musíme sledovat při každé další návštěvě, protože je zde možnost vzniku leukoplakie.

28% pacientů s leukoplakií uvedlo i jiný rizikový faktor než iritace fixním ortodontickým aparátem.

Nejčastější lokalizací leukoplakie byla tvářová sliznice v oblasti molárů, což odpovídá umístění kroužků s vystupujícími kanyly a zakončení drátěného oblouku.

Pacienti, u kterých leukoplakie byly odhaleny, nosili fixní ortodontický aparát v rozmezí 7 až 33 měsíců.

Pokud je u pacienta nalezena leukoplakie nebo imprese, měl by na tuto skutečnost být upozorněn. Pacient sám může doma sledovat vývoj leukoplakií a impresí a sdělovat změny ve vývoji ortodontistovi nebo praktickému zubnímu lékaři. Možností jak omezit vznik leukoplakií nebo impresí je pravidelné používání ochranného vosku nebo silikonové pryskyřice.



## 6. Závěr

Při vyšetřování pacientů s fixním ortodontickým aparátem, na oddělení Ortodontie a léčby rozštěpových vad Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, pomocí zubního zrcátka při standartním osvětlení ordinace a dále palpací, se mi podařilo odhalit sedm leukoplakií z toho dvě leukoplakie byly podle klinického obrazu způsobené přikusováním sliznice. Dvanáct pacientů mělo na ústní sliznici imprese různého rozsahu. Osm pacientů bylo bez nálezu. Leukoplakie byla odhalena u čtvrtiny vyšetřených pacientů. Téměř u poloviny pacientů byly nalezeny imprese na bukální či labiální sliznici.

Důležité je při každé návštěvě dentální hygienistky, zubního lékaře nebo ortodontisty tyto léze aktivně vyhledávat a sledovat jejich progresi při každé další návštěvě a informovat pacienta o možnostech, jak předejít vzniku impresí používáním vosku nebo silikonové pryskyřice Gishy Goo. U impresí je toto nutné pro možnost vzniku leukoplakie, u existujících leukoplakií je sledování nutné pro možnost maligního zvratu. Nutné je sledovat i vývoj leukoplakií, které vznikly iritací fixního ortodontického aparátu, po ukončení léčby fixním ortodontickým aparátem. Jednou z možností vyšetření potenciálně maligního zvratu leukoplakie je přístroj zvaný VELscope, který funguje na bázi fluorescenčního záření.

Většina leukoplakií je benigního rázu, proto není nutné vždy odesílat pacienta na stomatochirurgické oddělení s žádostí o radikální léčbu. Ale je nutné tyto nálezy pečlivě zaznamenávat a vyšetřovat při každé návštěvě v praxi dentální hygienistky i zubního lékaře. Většina leukoplakií je benigního rázu a po odstranění iritačního faktoru téměř vždy zmizí. Důležité je sledovat dobu, po jakou leukoplakie v ústech setrvává, protože dlouhodobá perzistence leukoplakie v dutině ústní může být predispozicí ke vzniku maligního bujení.

## 7. Souhrn

**Cíl:** Aktivnímu vyhledávání leukoplakií u pacientů s fixním ortodontickým aparátem a zjišťování závislosti zvýšeného vzniku leukoplakií na rizikových faktorech u pacientů s ortodontickým aparátem. Podrobit pacienty vyšetření sliznic a vyplnit dotazník týkající se rizikových faktorů.

**Úvod:** Leukoplakie je definována jako bílá skvrna či plocha, kterou nelze klinicky ani histopatologicky klasifikovat jako jinou chorobu. Protože se setkáváme s maligními nemocemi v dutině ústní s čím dál větší frekvencí. Je nutné aktivně vyhledávat dysplastické změny, které jsou označovány jako prekancerózy, jako je například leukoplakie. Prevence je nejlepší možností, jak předejít fatálnímu onemocnění.

**Soubor a metodika:** Vyšetřovanou skupinu pacientů tvořilo 27 pacientů s fixním ortodontickým aparátem. Všichni tito pacienti byli pacienty oddělení Ortodontie a léčby rozštěpových vad Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. Všichni pacienti podstoupili fyzikální vyšetření dutiny ústní aspekci za pomoci zubního zrcátka a při standartním osvětlení a dále palpací. Všichni vyšetření pacienti vyplnili dotazník týkající se rizikových faktorů vzniku leukoplakie.

**Výsledky:** U čtvrtiny pacientů ve skupině mužů i ve skupině žen byly nalezeny leukoplakie. Ze sedmi zjištěných leukoplakií, bylo 5 způsobeno traumatizací sliznice fixním ortodontickým aparátem a 2 odpovídaly linii skusu, pravděpodobně se v ústech tyto leukoplakie nacházely již před započítím ortodontické léčby. Imprese byly zjištěny v 38% u mužů a 48% u žen. Sliznice bez patologické změny bylo nalezeno u 37% mužů a 26% žen.

**Závěr:** Nebylo potvrzeno, že by se vázal vznik leukoplakie na rizikové faktory jako je celkové onemocnění, kouření nebo pití destilátů, ve vyšetřované skupině pacientů s fixním ortodontickým aparátem. Leukoplakie byly nalezeny u čtvrtiny pacientů s fixním ortodontickým aparátem a i přes často benigní charakter se tomuto onemocnění musí věnovat velká pozornost pro možnost maligního

zvratu. Sledování impresí je taktéž velmi důležité, a to pro možnost vzniku leukoplakií.

## 8. Summary

**Objective:** To actively seek leukoplakia in patients with fixed orthodontic appliances and detect dependence of increased occurrence of leukoplakia on the risk factors in patients with orthodontic appliances. Patients undergo examination of mucous membranes and fill in a questionnaire on risk factors.

**Introduction:** Leucoplakia is defined as a white patch or area that can not be clinically or histologically classified as other disease. As malignant diseases of the oral cavity are more and more frequent, it is necessary to actively seek dysplastic changes, which are referred to as precancerous changes such as leukoplakia. Prevention is the best option to prevent fatal diseases.

**Patients and Methodology:** The clinical group of patients consisted of 27 patients with fixed orthodontic appliances. All of these patients were patients in the department of Orthodontics and treatment of clefts of the Faculty Hospital in Prague. All patients underwent a physical examination of the oral cavity with aspection using dental mirrors and the standard lighting and also palpation. All examined patients filled out a questionnaire on risk factors for developing leukoplakia.

**Results:** In a quarter of patients, both male and female groups, leukoplakia was discovered. 5 out of 7 identified cases of leukoplakia were caused by trauma of the mucosa by fixed orthodontic appliances and 2 correspond to the line of occlusion, probably in the mouth of these leukoplakia had been found before the start of the orthodontic treatment. Impressions were detected in 38% of men and 48% women. Mucosa without pathological changes were found in 37% of men and 26% women.

**Conclusion:** This work has not confirmed that the origin of leukoplakia is tied to risk factors such as systemic diseases, smoking or drinking spirits in the cohort of patients with fixed orthodontic appliances. Leukoplakia was found in a quarter of patients with fixed orthodontic appliances and despite the often benign nature of the disease that attention must be paid to the possibility of malignant

transformation. Tracking impressions is also very important, for the possibility of leukoplakia formation.

## 9. Seznam použité literatury

- [1] SLEZÁK, R. et al. Kouření a dutina ústní [online]. Stomatologická klinika a Fingerlandův ústav patologie, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze. 2004 [cit. 2013-03-15]. Dostupné z <http://www.lfhk.cuni.cz/patanat/koureni/060602.htm>.
- [2] LIŠKA, K. *Orofaciální patologie*. Praha: AVICENUM, 1983. č. 27 724/81-31.
- [3] MALÍNSKÝ, J. et al. *Morfologie orofaciálního systému pro studenty zubního lékařství*. Olomouc 2005. ISBN 80-244-1062-1.
- [4] MALÍNSKÝ, J. *Histologie a embryologie orofaciální oblasti*. Olomouc 1995. ISBN 8070675470.
- [5] KLIKA, E. *Histologie pro stomatology*. Praha: AVICENUM, 1988. č.j. 7932/87-316.
- [6] JUNQUEIRA, MD et al. *Základy histologie*. Praha: H&H, 1999. ISBN 80-85787-37-7.
- [7] BROUNS, E. et al. The relevance of uniform reporting in oral leukoplakia: Definition, certainty factor and staging based on experience with 275 patients. [online]. US National Library of Medicine, National Institutes of Health, 2012 [cit. 2012-11-18]. Dostupné z <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3548640/>.
- [8] SLEZÁK, R., DŘÍZHAL, I. *Atlas chorob ústní sliznice*. Praha: Quintessenz, 2004. ISBN 80-903181-5-0.
- [9] WOTKE, J. *Patologie orofaciální oblasti*. Praha: GRADA, 2001. ISBN 80-7169-975-6.
- [10] LIMA, J. S. et al. Oral leukoplakia manifests differently in smokers and non-smokers. [online]. Brazilian Oral Research, 2012 [cit. 2012-11-18]. Dostupné z [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-83242012005000024&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-83242012005000024&lng=en&nrm=iso&tlng=en).
- [11] NĚMEČEK, R., VYSKOČIL, J. Primární a sekundární prevence nádorů hlavy a krku. [online]. Databáze tuzemských onkologických konferenčních abstrakt, 2005 [cit. 2013-1-2]. Dostupné z <http://www.linkos.cz/po->

[kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/abstrakta/cislo/511/](#).

- [12] SMÍŠKOVÁ, D. *Infekční mononukleóza a další onemocnění vyvolaná virem Epstein a Barrové*. [online]. Praha, Interní Medicína, 2012 [cit. 2012-11-18]. Dostupné z <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2012/06/06.pdf>.
- [13] BURBELO, P. D. *et al. The Cancer-Associated Virus Landscape in HIV Patients with Oral Hairy Leukoplakia, Kaposi's Sarcoma, and Non-Hodgkin Lymphoma* [online]. AIDS Research and Treatment, 2012 [cit. 2012-11-18]. Dostupné z <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3423820/>.
- [14] WEBER, T. *Memorix zubního lékařství*. Praha: GRADA, 2006. ISBN 80-247-1017-X.
- [15] WESTPHALEN, G. H. *et al. In vivo determination of genotoxicity induced by metals from orthodontic appliances using micronucleus and comet assays*, [online]. Genetics and molecular research, 2008 [cit. 2012-11-18]. Dostupné z <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=In+vivo+determination+of+genotoxicity+induced+by+metals+from+orthodontic+appliances+using+micronucleus+and+comet+assays>.
- [16] VITALION. *Leukoplakie* [online]. 2012 [cit. 2013-2-16]. Dostupné z <http://nemoci.vitalion.cz/leukoplakie/>.
- [17] WIKIPEDIE. *Screening* [online]. 2013 [cit. 2013-3-6]. Dostupné z <http://cs.wikipedia.org/wiki/Screening>.
- [18] ŠKACH, M. *Onemocnění ústní sliznice*. Praha: AVICENUM, 1982. čj. 27.876/80-31.
- [19] PAZDERA, J. *Základy ústní a čelistní chirurgie*. Olomouc 2007. ISBN 978-80-244-1670-0.
- [20] BEL, P. *VELscope* [online]. 2009 [cit. 2012-12-14]. Dostupné z <http://www.velscope.cz/>.
- [21] BB SERVIS. *VELscope* [online]. 2007 [cit. 2013-4-15]. Dostupné z <http://rtg.bbsevis.cz.web.als.cz/stranka-velscope-36>.
- [22] Mazánek, Jiří. *Nádory orofaciální oblasti*. Praha: VICTORIA PUBLISHING, 1997. ISBN 80-7187-131-1.

- [23] BENNER, S. E. et al. *Reduction in Oral Mucosa Micronuclei Frequency Following Alpha-Tocopherol Treatment of Oral Leukoplakia*, [online]. Cancer, epidemiology, biomarkers and prevention, 1994 [cit. 2013-3-26]. Dostupné z <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Reduction+in+Oral+Mucosa+Micronuclei+Frequency+Following+Alpha-Tocopherol+Treatment+of+Oral+Leukoplakia>.
- [24] HUFA. *Gishy Goo!*, [online]. 2013 [cit. 2013-4-21]. Dostupné z <http://www.hufa.cz/navody/ultradent/GishyGoo.pdf>.



## **10. Seznam příloh**

**Příloha č. 1: Definovatelné bílé nemoci a poruchy, které se mohou vyskytnout  
v ústech**

**Příloha č. 2: Dotazník – Leukoplakie v ortodoncii**

## 11. Přílohy

### Příloha č. 1: Definovatelné bílé nemoci a poruchy, které se mohou vyskytnout v ústech

Léze	Hlavní diagnostické kritérium
Aspirinová popálenina	V historii lokální aplikace aspirinu
Kandidóza, pseudomembranózní	Klinický aspekt (pseudomembrány, často symetrický vzor)
Třecí léze	Zmizení léze ve lhůtě čtyř týdnů po odstranění podezřelého mechanického dráždění (např. zvyk energické čištění zubů), proto pouze retrospektivní diagnóza
Vlasatá leukoplakie	Klinický aspekt (bilaterální lokalizace na hranicích jazyka); histopatologie (vč. EBV)
Léze způsobené zubním restaurováním (často amalgám)	Zmizení anatomických souvislostí (amalgám) restaurování ve lhůtě čtyř týdnů po jeho náhrzení, proto pouze retrospektivní diagnóza
Leukoderma	Klinický aspekt (vč. symetrický vzor)
Lichen planus	Klinický aspekt (vč. symetrický vzor), histopatologie není diagnosticky jeho vlastní
Linea alba	Klinický aspekt (včetně umístění na řádku uzávěru na tvářové sliznici)
Lupus erythematosus	Klinický aspekt (vč. symetrický vzor), téměř vždy kožní projevy
Morsicatio (obvyklé žvýkání nebo kousání do tváře, jazyka, rtů)	V historii obvykle žvýkání a překusování; klinické aspekty
Papilom a příbuzné léze, např. multifokální epiteliální hyperplazie	Klinické hledisko; histopathologie
Syfilis, sekundární ("slizniční patche")	Klinické aspekty, demonstrace <i>Treponema pallidum</i> ; sérologie
Léze u kuřáků	Zmizení léze do čtyř týdnů po ukončení tabákových návyků, proto pouze retrospektivní diagnóza
"Patra u kuřáků" ("stomatitida nicotinic")	Klinický aspekt, v historii kouření
Verrucosní karcinom	Histopathologie
Bílá houba névus	Rodinná anamnéza, klinické aspekty (často symetrické vzor)

Převzato z BROUNS, E. et al. 2012

## Příloha č. 2

### Dotazník – Leukoplakie v ortodoncii

Souhlasím s anonymním zpracováním výsledků fyzikálního vyšetření i údajů vyplněných v dotazníku k účelům studie k bakalářské práci studentkou 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze.

Datum:

Podpis:

Šedá pole nevyplňujte.

Nehodící se škrtněte X.

Jméno:	Pohlaví:    Ž    M
Stáří: rok: měsíc:	Zahájení ortodontické léčby: Počet měsíců:
Užíváte pravidelně nějaké léky?	ANO    NE Jaké?
Celkové onemocnění?	ANO    NE Jaké?
Alergie?	ANO    NE Na co?
Kouříte?	ANO    NE Kolik cigaret denně?
Pijete alkohol - destiláty?	ANO    NE Množství destilátu za týden:
Dochází k traumatizaci sliznice?	ANO    NE
- oblast stoliček	ANO    NE
- oblast rtů	ANO    NE
- oblast za ústními koutky	ANO    NE
Čím dochází k traumatizaci sliznice?	
- zakončením drátěného oblouku	ANO    NE
- zámečky a drátěné ligatury	ANO    NE
Musíte používat ochranný vosk?	ANO    NE
Pozorujete nějaké změny ústní sliznice?	ANO    NE Jaké? Jak dlouho? Počet měsíců:
Velikost leukoplakie	
Lokalizace leukoplakie	
Ortodontická anomálie	